

PROF. DR. H.K.A. VISSER

WAT JANTJE IS, ZAL JAN WORDEN

Het belang van de eerste levensjaren voor het verdere leven



ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

WAT JANTJE IS, ZAL JAN WORDEN

Het belang van de eerste levensjaren voor het verdere leven

**Rede, in verkorte vorm uitgesproken, ter gelegenheid van het
afscheid als hoogleraar Kindergeneeskunde aan de Erasmus
Universiteit Rotterdam op 19 mei 1995**

door

H.K.A. VISSER

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

"Wouldst thou" - so the helmsman answered
"learn the secret of the sea? Only those who
brave its dangers comprehend its mystery"

The secret of the sea
Henry Wadsworth Longfellow (1807 - 1882)

Mijnheer de Rector Magnificus,
Mijne Heren leden van het College van Bestuur,
Mijnheer de Decaan van de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen,
Dear friends from abroad,
en voorts gij allen, die door Uw aanwezigheid blijk geeft van Uw belangstelling,
zeer gewaardeerde toehoorders.

Inleiding

Meer dan dertig jaar heb ik colleges aan medische studenten mogen geven. In het algemeen had ik over belangstelling niet te klagen. Vandaag bij mijn afscheidscollege overtreft Uw belangstelling mijn verwachtingen. Ik heet U allen hartelijk welkom.

Ik wil beginnen met een korte terugblik op de belangrijkste ontwikkelingen binnen mijn vakgebied - de kindergeneeskunde - gedurende de afgelopen 50 jaar. Halverwege deze eeuw - in 1948 - ben ik mijn studie geneeskunde begonnen. Deze eeuw loopt nu ten einde. We zijn getuige geweest van zeer grote veranderingen in de geneeskunde, ook in de kindergeneeskunde. Na deze terugblik komt het eigenlijke onderwerp van dit college: enkele beschouwingen over het belang van de periode voor de geboorte en de eerste jaren na de geboorte voor het verdere leven. Ik zal het college graag afsluiten met een persoonlijk woord. Het eerste deel van het college gaat over de verworvenheden in de klinische kindergeneeskunde, het vakgebied waarin ik als dokter en als onderzoeker bijna 35 jaar heb gewerkt. Het tweede deel gaat over een onderwerp waarvan we veel nog niet weten en waarover in de toekomst nog veel onderzoek moet worden verricht. Ik wil op deze wijze laten zien dat de kwaliteit van de huidige patiëntenzorg berust op de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek dat in het verleden is verricht. Er is veel dat we nog niet weten en daarom is er ook vandaag veel onderzoek nodig. Onderzoek - het verwerven van kennis, onderwijs - het overdragen van kennis en patiëntenzorg - de toepassing van kennis: het zijn de drie taken van de academische kliniek. De omvang van deze taken vormt een dilemma in het dagelijkse leven van de in de academische kliniek werkende arts. Ik heb voortdurend met dit dilemma geworsteld. Er is de gedrevenheid het onbekende te onderzoeken - men zou er veel meer tijd voor willen hebben - doch er is altijd de patiënt die niet kan wachten en waarvoor men dag en nacht de verantwoordelijkheid heeft.

De gedrukte tekst van dit college geeft mij de gelegenheid in noten wat uitgebreider op de onderwerpen in te gaan, waarbij ik de vrijheid neem hier en daar persoonlijke herinneringen te vermelden.

De tien belangrijkste ontwikkelingen in de kindergeneeskunde sinds 1945

In tabel 1 heb ik de tien - in mijn visie - belangrijkste ontwikkelingen in de kindergeneeskunde na 1945 samengevat.

Tabel 1

DE TIEN BELANGRIJKSTE ONTWIKKELINGEN IN DE KINDERGENEESKUNDE SINDS 1945

1. De komst van de antibiotica (1945)
2. Infuustoediening bloed, vocht, voedingsstoffen (1945)
Orale toediening vocht, glucose, zouten (oral rehydration solutions, ORS, 1967)
3. Behandeling Rhesus-(bloedgroep) antagonisme
 - * Wisseltransfusie (1951)
 - * Anti-Rhesus-Immuunglobuline (1970)
4. Landelijk vaccinatieprogramma (1957)
5. Intensieve zorg voor de te vroeg geborene (ca. 1965)
6. Landelijk screeningsprogramma pasgeborenen
 - * PKU (1/9/74)
 - * CHT (1/1/81)
7. Intensieve zorg voor oudere kinderen (ca. 1970)
8. Nieuwe beeldvormende technieken (ca. 1970)
(echo-ultrageluid, CT-scan, MRI)
9. Diagnostiek/behandeling erfelijke- en aangeboren afwijkingen
(structuur DNA 1953; analyse chromosoomafwijkingen 1956)
10. Diagnostiek/behandeling chronische ziekten
(nieuwe apparatuur diagnostiek; nieuwe medicamenten)

De komst van de *antibiotica* is naar mijn mening de grootste ontdekking in de geneeskunde van deze eeuw geweest. Wij kunnen ons vandaag de dag niet goed voorstellen hoe we in de gezondheidszorg ons werk zouden moeten doen zonder de beschikking te hebben over antibiotica. Nadat Fleming in 1928 penicilline had ontdekt, beschreven in 1941 de Engelse onderzoekers Florey en Chain het therapeutisch effect¹.

Vanaf 1943 was penicilline in grote hoeveelheden beschikbaar. De geallieerde troepen brachten het in 1944/45 bij de bevrijding naar ons land. Ik herinner me goed de verhalen die de eerste jaren na 1945 de ronde deden over de onwaarschijnlijke genezingen van infecties met behulp van penicilline. Spoedig volgden de antibiotica streptomycine - dat effectief bleek tegen tuberculose - en chloramphenicol. Tijdens mijn medische studie (1948 - 1955) en de daaropvolgende assistentenjaren (1956 - 1960) stonden de antibiotica in het centrum van de belangstelling. De komst van de antibiotica was een fundamentele doorbraak in de klinische geneeskunde. Vele nieuwe antibiotica zijn in de afgelopen tientallen jaren ontwikkeld. Hieraan lijkt nu een einde te zijn gekomen en dit geeft aanleiding tot grote zorg, omdat veel bacteriën en parasieten (een voorbeeld is de malariaparasiet) toenemend ongevoelig voor de bestaande antibiotica worden².

Nadat de Rhesus-factor in 1940 door Landsteiner en Wiener was ontdekt³ en de Amerikaanse kinderartsen Darrow en Gamble in de 40er en 50er jaren de water-zouthuishouding bij het jonge kind hadden "ontrafeld", werd het mogelijk *per infuus bloed, vocht en voedingsstoffen toe te dienen*. Ziekten met als complicatie uitdroging door ernstig vochtverlies - zoals diarree - konden nu behandeld worden. De indrukwekkende ontwikkelingen in de kinderchirurgie waren niet mogelijk geweest zonder de toediening per infuus van bloed, vocht en voedingsstoffen. Na 1969 kwam vanuit de ontwikkelingslanden de orale toediening van water, glucose en zouten bij de bestrijding van uitdroging door diarree (oral rehydration solutions, ORS).

Weinig kinderartsen hebben met hun onderzoek een zeer belangrijke bijdrage gegeven aan de voortgang van de geneeskunde. Een uitzondering zijn de Amerikaanse kinderartsen Gamble en Darrow. Hun werk over de regulatie van de water-zouthuishouding bij kinderen - vooral de zuigeling - was baanbrekend⁴. Gamble en Darrow waren pioniers in de kindergeneeskunde. Sinds de 50er jaren hebben miljoenen kinderen in de gehele wereld hun leven te danken aan de intraveneuze toediening van vocht en electrolyten.

Het ziektebeeld erythroblastosis foetalis veroorzaakt door *Rhesus-antagonisme* stelde de obstetricus en kinderarts in de 50er jaren voor grote problemen⁵. Klinische verschijnselen - haemolytische anaemie, icterus gravis neonatorum en hydrops foetalis - werden gezien bij ca. 7 van elke 1000 levendgeborenen. Veel kinderen overleden al voor de geboorte of spoedig erna. Een gevreesde complicatie was de kernicterus met blijvende mentale retardatie en/of spastische verlammingen. Later bleek dit veroorzaakt door een ophoping van bilirubine in bepaalde gedeelten van de hersenen. Een doorbraak in de behandeling kwam in 1951 door de *wisseltransfusie*, waarbij de Rhesus positieve rode bloedcellen van het kind worden vervangen

door Rhesus negatieve⁶.

Clarke en medewerkers in Engeland toonden in de 60er jaren in een reeks van onderzoeken aan dat een injectie van *anti-Rhesus (D) immuunglobuline* bij Rhesus negatieve moeders binnen 24 - 48 uur na de geboorte van een Rhesus (D) positief kind, de vorming van Rhesus antistoffen kon voorkomen⁷. In 1969/70 werd in ons land de preventie van Rhesusimmunisatie met behulp van anti-Rhesus (D) immuunglobuline ingevoerd⁸. Het Rhesus-antagonisme geeft thans praktisch gesproken in ons land weinig problemen.

Nederland voerde in 1957 het *landelijk vaccinatieprogramma* in⁹. Kort tevoren was ons land getroffen door een epidemie van kinderverlamming (poliomyelitis) met veel slachtoffers. Er waren duizenden kinderen met verlamningsverschijnselen¹⁰. Vaccinatie, aanvankelijk tegen difterie, kinkhoest, tetanus en poliomyelitis (DKTP); later tegen bof, mazelen, rode hond (BMR) en recent tegen haemophilus influenzae type B (HiB) heeft ertoe geleid dat de betreffende infectieziekten in ons land grotendeels of geheel zijn verdwenen¹¹.

De vaccinatiegraad in ons land is buitengewoon hoog. Dit is vooral te danken aan de uitstekend georganiseerde entadministratie en de consultatiebureaus. Vaccinatie gebeurt in ons land op vrijwillige basis. De discussies over vaccinatieplicht begonnen in ons land in 1872 toen de verplichte pokkenvaccinatie werd ingevoerd en gaan tot vandaag de dag voort¹².

Wereldwijd is het vaccinatieprogramma van de Wereldgezondheidsorganisatie zeer succesvol. In de periode van 1981 tot 1990 is het percentage kinderen dat in de ontwikkelingslanden werd gevaccineerd tegen difterie, kinkhoest, tetanus, poliomyelitis, mazelen en tuberculose (BCG) toegenomen van ca. 20% in 1980 tot ca. 80% in 1990. Na de wereldwijde campagne tegen pokken, die heeft geleid tot het verdwijnen van deze ziekte (de laatste pokkenpatient werd in 1977 gemeld) heeft de Wereldgezondheidsorganisatie nu als doel het uitroeien van poliomyelitis aan het einde van deze eeuw.

Hoewel deze taakstelling aanzienlijk moeilijker te realiseren zal zijn, lijkt het niet onmogelijk¹³.

De intensieve zorg voor de te vroeg geborene heeft de afgelopen tientallen jaren grote veranderingen teweeggebracht. Werd in mijn assistententijd de bijzondere aandacht gevraagd voor een te vroeg geborene met een gewicht van 2000 gram en een zwangerschapsduur van 32 weken, thans zijn de intensive care afdelingen neonatologie voor een groot gedeelte gevuld met kinderen met een gewicht van minder dan 1000 gram en een zwangerschapsduur van 24 - 28 weken.

In Nederland, met een zeer goede zorg voor de zwangere, heeft 5-7% van alle pasgeborenen een geboortegewicht van minder dan 2500 gram. De

Scandinavische landen geven iets lagere cijfers te zien, in de andere Westelijke landen ligt het percentage gelijk of hoger. Meer dan de helft van deze kinderen is te vroeg geboren (zwangerschapsduur minder dan 38 weken) en heeft een gewicht dat normaal is voor de zwangerschapsduur. De overigen zijn door andere oorzaken, zoals ziekten van de foetus en functiestoornissen van de placenta, in groei achtergebleven; bij hen is het gewicht te laag voor de zwangerschapsduur. Van alle levendgeborenen in ons land heeft 0.6% een geboortegewicht van minder dan 1500 gram. De sterfte onder deze groep kinderen is aanzienlijk (20-30%). De belangrijkste doodsoorzaken zijn ademhalingsproblemen, hersenbloedingen en infecties. De intensieve zorg voor deze kinderen (met o.a. kunstmatige beademing) is in ons land geconcentreerd in tien centra, de acht academische kinderklinieken en centra in Zwolle en Eindhoven. Het aantal beschikbare intensive-care couveuses dient nog te worden uitgebreid.

Een belangrijke vraag is - niet alleen voor de ouders en het behandelend team maar ook voor politici en beleids mensen - wat de prognose is voor deze kinderen met een zeer laag geboortegewicht na intensive care behandeling. Follow-up studies - ook in ons land - laten zien dat de resultaten bemoedigend zijn. In het Sophia Kinderziekenhuis hebben we de kinderen met een geboortegewicht van minder van 1500 gram en opgenomen in het jaar 1985/86, gevolgd. Het onderzoek is beschreven in het proefschrift van Weisglas-Kuperus¹⁴. 20% van de kinderen overleden; op de leeftijd van 3 1/2 jaar waren bij 11% van de overlevenden lichte handicaps en bij 5% ernstige handicaps aanwezig. Bijna 65% van de kinderen hadden een normale groei en ontwikkeling. In dit onderzoek zijn duidelijke aanwijzingen gevonden, dat interventie in de vorm van goede voorlichting aan de verzorgers van het kind en actieve stimulering van het kind thuis, de ontwikkeling positief beïnvloedt. Een recente, omvangrijke multicenter studie in de Verenigde Staten had ook reeds zulke aanwijzingen gegeven¹⁵. Verder onderzoek in ons ziekenhuis, gesteund door het Preventiefonds, is gaande.

Bekend is de POPS-studie 1983 (Project On Preterm and Small for gestational age infants), waarbij in ons land 1338 kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, geboren in 1983, werden vervolgd¹⁶. Inmiddels zijn de gegevens van de in leven gebleven kinderen op de leeftijd van 2 en 5 jaar beschikbaar¹⁷. In de POPS-studie was de sterfte 28%, het percentage lichte handicaps met 5 jaar 8% en ernstige handicaps 6.5%.

Belangrijke medisch-ethische problemen doen zich voor bij de behandeling van de zeer kleine te vroeg geboren en pasgeborenen met ernstige handicaps. De moderne medisch-technologische zorg maakt veel mogelijk, doch de meeste Nederlandse kinderartsen zijn van mening dat "niet alles wat kan, ook moet". De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde publiceerde in 1992 het discussie-rapport "Doen of laten; Grenzen van het medisch handelen

in de neonatologie". Er lijkt in ons land in brede kring overeenstemming te bestaan over de beslissing niet (verder) te behandelen als zo'n behandeling op medische grond zinloos is. Moeilijker wordt het wanneer een (verdere) behandeling geacht wordt niet in het belang van het kind te zijn. Hierover bestaat zeker geen consensus. In het buitenland - vooral de Verenigde Staten - is de laatste jaren kritiek geuit op het medisch-ethisch handelen van de Nederlandse kinderartsen. Recent vonden wij het nodig duidelijk stelling te nemen naar aanleiding van een artikel in een Amerikaans medisch tijdschrift¹⁸.

De pionier in de neonatologie in de 50er en 60er jaren was Clement A. Smith, die toen werkte in het Boston-Lying-In Hospital, dat nauw samenwerkte met het Children's Hospital in Boston. Zijn boek "The Physiology of the newborn infant" was het internationale standaardwerk. Mijn leermeester Jonxis was zeer bevriend met Clement Smith. Zij hadden elkaar leren kennen direct na het einde van de oorlog toen Clement Smith naar West-Nederland kwam om de gevolgen van de hongerwinter voor zwangerschap en geboortegewicht te bestuderen¹⁹. In Nederland heeft Jonxis - na zijn benoeming tot hoogleraar in Groningen in 1952 - de ontwikkelingen van de moderne neonatologie zeer gestimuleerd²⁰. Na mijn benoeming in Rotterdam in 1967 had bij de verbouwingen van het oude Sophia Kinderziekenhuis de bouw van een neonatologieafdeling de hoogste prioriteit. De afdeling werd snel een der grootste van ons land. Veel onderzoek werd verricht²¹. Drie medewerkers werden hoogleraar in de neonatologie (Mettau, Sauer, Lafeber).

Screening van alle pasgeborenen op fenylketonurie (PKU), een erfelijke aandoening van de eiwitstofwisseling (het aminozuur fenylalanine) en op congenitale hypothyreoïdie (CHT), een aangeboren stoornis in de aanmaak van schildklierhormoon, is thans in ons land een belangrijk onderdeel van de preventieve gezondheidszorg voor kinderen. Sinds 1 september 1974 wordt op PKU en sinds 1 januari 1981 op CHT gescreend. De screening op CHT kwam tot stand na een uitgebreid vooronderzoek in de Rotterdamse regio. Het onderzoek is beschreven in het proefschrift van Derksen-Lubsen²². Jaarlijks worden ongeveer 10 kinderen met PKU en ongeveer 60 met CHT opgespoord²³. Beide aandoeningen leiden wanneer - zoals vroeger het geval was - de diagnose te laat gesteld wordt en dus de behandeling te laat begint tot ernstige stoornissen in de geestelijke ontwikkeling. Bij vroege diagnose en adequate behandeling is de prognose goed²⁴.

De snelle toename van kennis op het gebied van de pathofysiologie van de ademhaling, circulatie etc. bij kinderen en de sterke verbetering van de technische mogelijkheden hebben ertoe geleid dat **intensieve zorg** - bewaking van de ademhaling, bloedsomloop en andere vitale functies bij ernstige

infectieziekten en na operaties, ongevallen, vergiftigingen e.d. - nu voor kinderen van alle leeftijden mogelijk is²⁵. Het aantal benodigde intensive care bedden voor kinderen in Nederland wordt geschat op ca. 60 (1 per 250.000 inwoners). Er zijn ca. 30 zg. high-care bedden nodig. De intensive care behandeling vereist een infrastructuur met dure apparatuur en zeer gespecialiseerd personeel. De behandeling is geconcentreerd in een aantal academische centra. De resultaten van de intensive-care behandeling zijn goed. Er is grote behoefte aan evaluatie-studies²⁶.

De ontwikkeling van de *nieuwe beeldvormende technieken*, zoals echografisch-ultrageluid onderzoek, computertomografie (CT scan) en kernspinscintigrafie of "magnetic resonance imaging" (MRI), is voor de kindergeneeskunde van zeer grote betekenis. Het zijn overwegend niet-invasieve en dus kindvriendelijke technieken. De kwaliteit van de beeldvorming is sinds de 60er jaren enorm verbeterd. Vooral de echotechniek geeft bij kinderen zeer veel informatie. Op de neonatologieafdeling van het Sophia Kinderziekenhuis worden te vroeg geboren kinderen dagelijks echografisch onderzocht op het voorkomen en het verloop van intra-craniele bloedingen²⁷. Voor de diagnostiek van hersenafwijkingen zijn tegenwoordig de CT-scan en MRI foto's onmisbaar. Het is bijzonder verheugend dat het Sophia Kinderziekenhuis binnenkort de beschikking heeft over al deze onderzoekstechnieken²⁸.

De ontwikkelingen op het gebied van *erfelijke en aangeboren afwijkingen* gaan zo snel, dat het ook voor de specialist nauwelijks of niet is bij te houden. Na de ontdekking van de DNA-structuur door Watson en Crick in 1953 en het zichtbaar maken van het juiste aantal chromosomen bij de mens in 1956 door Tjio en Levan en enkele maanden later Ford en Hamerton was de weg open voor een stormachtige ontwikkeling in de genetica. In 1959 beschreven Lejeune en medewerkers in Parijs het extra chromosoom bij kinderen met mongolisme (Down syndroom) en spoedig daarna bleek dit een trisomie 21 te zijn²⁹.

Erfelijke aandoeningen, die van de ene op de andere generatie worden doorgegeven komen bij 0.5 tot 1.5% van de levendgeboren kinderen voor. Sommige aandoeningen uiteten zich eerst op latere leeftijd. Vele - mogelijk de meeste - aangeboren afwijkingen (zoals open rug, hartafwijkingen, klompvoet) worden veroorzaakt door een combinatie van erfelijke aanleg en veelal nog onbekende uitwendige factoren. Aangeboren afwijkingen komen voor bij 2.5 tot 4.0% van de levendgeboren kinderen³⁰. Steeds meer afwijkingen worden tegenwoordig met behulp van echografisch onderzoek voor de geboorte ontdekt. In bepaalde situaties kan (vroegtijdige) zwangerschapsonderbreking worden overwogen.

Een illustratief voorbeeld van de snelle veranderingen op dit gebied vormen de aangeboren hartafwijkingen. Deze komen voor bij ca. 8/1000 pasgeborenen (jaarlijks ongeveer 1600 in ons land). De eerste hartcatheterisatie werd in 1948 verricht. Mijn leermeester Jonxis deed enkele jaren later in het Zuiderziekenhuis in Rotterdam de eerste hartcatheterisatie bij een kind in ons land. De diagnostiek en behandeling - veelal chirurgisch en toenemend via interventie door de kindercardioloog - zijn in de afgelopen jaren belangrijk verbeterd. Dit heeft ertoe geleid dat de sterfte die in 1960 25% was en in 1980 13%, nu tot 6% is gedaald³¹.

Een van de belangrijkste ontdekkingen op het gebied van de erfelijke ziekten gedurende de afgelopen jaren is de beschrijving van het genetisch defect verantwoordelijk voor de taaislijmziekte (cystische fibrose) in 1989. Cystische fibrose is de meest frequent voorkomende erfelijke ziekte in ons land met een incidentie van ongeveer 1 op 3500 pasgeborenen. Er zijn inmiddels enkele tientallen mutaties door middel van DNA-onderzoek aantoonbaar. Dragerschapsonderzoek is vaak mogelijk, maar niet altijd, het is afhankelijk van het voorkomen van de ziekte in de familie. Erfelijkheidsadvies na prenataal onderzoek is in de meeste gevallen mogelijk wanneer DNA-onderzoek bij de index-patiënt is verricht. Er is op dit gebied in Rotterdam wat betreft de patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek een nauwe samenwerking tussen de kindergeneeskunde en de klinische genetica³². In Rotterdam is de genetica in de faculteit geneeskunde al vele jaren een internationaal erkend zwaartepunt met een belangrijk uitstralend effect voor de klinische geneeskunde.

Er zijn nu meer dan 7000 erfelijke- en aangeboren afwijkingen bekend. Ruim 6000 van de ca. 100.000 genen bij de mens zijn nu beschreven en gelokaliseerd. Het "Human Genome Project", dat thans internationaal wordt uitgevoerd, beoogt het in kaart brengen van het menselijk genetisch materiaal. Verwacht wordt dat dit project binnen 10 jaar zal zijn voltooid. Dit stelt ons binnen korte tijd voor grote medisch-ethische problemen. Het is goed hierover nu reeds na te denken. Het zal zeker niet zo zijn, dat straks elke pasgeborene een "genetisch paspoort" ontvangt. Wel zal het mogelijk worden de aanleg voor vele ziekten op jonge leeftijd vast te stellen. Dit heeft ook positieve kanten. Vele ziekten worden waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van erfelijke aanleg en omgevingsfactoren. Wanneer men zou kunnen bepalen of bij iemand de aanleg voor longkanker aanwezig is, zal deze persoon gemotiveerd zijn niet te roken³³.

De diagnostiek en behandelingsmogelijkheden van veel *chronische ziekten* zijn de laatste decennia belangrijk verbeterd. Voorbeelden zijn astma, suikerziekte, groeistoornissen en acute leukaemie. De meest voorkomende chronische ziekte op de kinderleeftijd in ons land is *astma*. Het betreft 5-

10% van alle kinderen. De ontwikkeling van vele nieuwe medicamenten en nieuwe toedieningsmogelijkheden heeft het dagelijkse leven van de meeste van deze kinderen vrijwel normaal gemaakt. Er zijn zeer goede aanwijzingen dat vroege herkenning van astma en een goede behandeling van de ziekte luchtwegproblemen op latere leeftijd kunnen voorkomen of verminderen. In het Sophia Kinderziekenhuis was vanaf 1969 Kerrebijn een pionier op het gebied van de kinderlongziekten in ons land. Kerrebijn en zijn medewerkers hebben veel onderzoek verricht over de pathofysiologie van astma op de kinderleeftijd³⁴.

Het aantal kinderen met *diabetes mellitus (type I)* neemt in Europa - ook in ons land - duidelijk toe. Een recente cohortstudie bij jonge mannen die gekeurd werden voor de militaire dienst toonde een toeneming in incidentie van 1.85/1000 in 1970 naar 2.12/1000 in 1980, een toeneming van 4.4% per jaar³⁵. In de Scandinavische landen is een toeneming van 3.3% per jaar gemeld.

In het Sophia Kinderziekenhuis heeft Bruining met zijn medewerkers veel onderzoek verricht over de pathogenese van diabetes mellitus bij kinderen³⁶. Het aantonen van specifieke antistoffen tegen de eilandjes van Langerhans bij kinderen zonder klachten en verschijnselen van diabetes mellitus geeft duidelijke aanwijzingen dat de ziekte zich na kortere of langere tijd zal manifesteren³⁷.

De behandeling van de kinderen met diabetes mellitus is sterk verbeterd, o.a. door zorgvuldige teambehandeling (met gespecialiseerde verpleegkundige en kinderpsycholoog) en door de komst van nieuwe insuline preparaten (o.a. biosynthetisch verkregen humane insuline) en verbeterde toedieningstechnieken. Het is niet ondenkbaar dat preventie van de ziekte in de toekomst mogelijk zal zijn. De mogelijkheid van interventie met immunosuppressie middelen wordt thans onderzocht, doch de resultaten zijn niet bemoedigend. Sinds het beschikbaar komen van biosynthetisch groeihormoon in 1985 kunnen kinderen met *groeistoornissen* beter worden behandeld. Er zijn inmiddels belangrijke veranderingen in de indicatiecriteria en dosering van groeihormoon opgetreden. Naast de klassieke groeihormoondeficiëntie zijn er thans andere - deels nog experimentele - indicaties voor behandeling met groeihormoon³⁸. Het gebied van groei en groeistoornissen heeft vanouds mijn belangstelling gehad. Ik heb mij aanvankelijk gespecialiseerd in de kinderen-docrinologie. Na in 1960/61 een jaar gewerkt te hebben in het Children's Hospital in Boston bij de afdeling kinderen-docrinologie, heb ik na terugkeer in Nederland eerst in Groningen (van 1965 - 1967 als lector in de kinderen-docrinologie) en later in Rotterdam veel aandacht aan groei-problemen kunnen geven³⁹. In de 60er jaren werd samen met Van der Werff ten Bosch, Steendijk en later Stoelinga de Nederlandse Groeistichting begonnen. De behandeling van kinderen met groeihormoontekort werd centraal gecoördineerd. Tot

1985 moesten de kinderen behandeld worden met het zeer schaars beschikbaar menselijk groeihormoon, dat met de gewaardeerde hulp van Organon uit menselijke hypophyzen werd geëxtraheerd. In Rotterdam nam al spoedig Van de Brande en veel later Drop de leiding van de groep over. Van de Brande werd in 1978 benoemd tot hoogleraar kindergeneeskunde in Utrecht, Drop werd in 1994 benoemd tot bijzonder hoogleraar in de kinderendocrinologie te Rotterdam⁴⁰. Het is verheugend dat de kinderendocrinologie in Nederland zich de afgelopen tientallen jaren zo goed - ook internationaal - heeft geprofileerd.

De moderne behandeling van kinderen met *acute lymfatische leukaemie* heeft ertoe geleid dat thans 70 tot 80% van de kinderen vijf jaar na het begin van de behandeling vrij van symptomen van de ziekte is. In mijn assistententijd overleden eigenlijk al deze kinderen na korte tijd. Langdurige follow-up van de behandelde kinderen is nodig, wegens de mogelijke bijwerkingen van de behandeling op oudere leeftijd⁴¹.

Met deze "top-tien" belangrijkste ontwikkelingen in de kindergeneeskunde sinds 1945 heb ik in grote lijnen willen aangeven hoeveel er in deze laatste halve eeuw is veranderd. Veel van wat ik u zojuist vertelde was tijdens mijn medische studie (1948-1955) nog niet bekend. Onze kennis verdubbelt elke 10 à 12 jaar. Ik heb dit proces van kennisvermeerdering nu enkele malen mogen ondergaan. Men moet hard studeren om te kunnen bijblijven. Lewis Carroll zei het in "Through the looking glass" op een andere wijze:

"it takes all the running you can do, to stay in the same place. If you want to get somewhere else, you must run at least twice as fast as that"⁴².

De veranderingen binnen de Nederlandse kindergeneeskunde sinds 1945: Groei en ontwikkeling

In 1942 bij haar vijftigjarig bestaan had de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde 140 leden. In de vier universitaire kinderafdelingen en de kinderziekenhuizen waren hoogstens een dertigtal kinderartsen werkzaam. De staf van de universitaire kliniek bestond uit de hoogleraar, een chef de clinique, een enkel stafid en een paar assistenten. De "perifere" kinderarts verbonden aan de algemene ziekenhuizen was in een "eenmanspraktijk" werkzaam als huisarts-kinderarts, en besteedde een relatief groot gedeelte van de tijd aan preventief werk, met name op het consultatiebureau. Er is in de daaropvolgende 50 jaar veel veranderd. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde heeft nu ruim 1100 leden; bijna 700 zijn praktisch werkzame kinderartsen, waarvan ruim 35% werkzaam zijn in de academische centra. Er is een sterke subspecialisatie opgetreden in de universitaire kliniek met stafvorming. Naast de leerstoelen algemene kindergeneeskunde zijn er

een toenemend aantal gewone of bijzondere leerstoelen in deze subspecialismen. De huisarts-kinderarts is in ons land na 1955 verdwenen⁴³. De kindergeneeskunde is een volwaardig specialisme geworden. De opleiding (nu 5 jaar) is sterk verbeterd. Het wetenschappelijk onderzoek binnen het vakgebied is - ook in ons land - belangrijk toegenomen⁴⁴.

De veranderingen in het ziekte- en sterfjepatroon van kinderen zijn indrukwekkend. In 1950 bedroeg de zuigelingensterfte in Nederland in het eerste levensjaar ca. 30 per 1000 levendgeborenen. De perinatale sterfte - de som van de doodgeborenen (na 24 weken zwangerschap) en de overleden zuigelingen in de eerste levensweek - was in 1950 ca. 37 per 1000 geboren. In 1992 waren de zuigelingensterfte en perinatale sterfte gedaald tot resp. 6.3 en 10.2 en behoren daarmee tot de laagste ter wereld⁴⁵.

Vele ziekten die ik in mijn assistententijd veelvuldig zag, zijn in de loop der jaren vrijwel verdwenen. Voorbeelden zijn infectieziekten - als tuberculose, roodvonk, mazelen, kinderverlamming met de bijkomende complicaties - acuut rheuma, ernstige voedingsstoornissen bij de zuigeling en Engelse ziekte door vitamine D gebrek.

Het zijn niet alleen de medische ontwikkelingen - zoals vaccinatie en het gebruik van antibiotica - doch vooral ook betere voeding, sterk verbeterde sociaal-hygiënische omstandigheden en andere factoren die het ziekte- en sterfjepatroon bij het Nederlandse kind de laatste decennia in sterke mate hebben gewijzigd. Het is de vraag of door de toenemende gezondheidsbedreigingen vanuit het milieu in de toekomst niet een omgekeerde trend zal optreden. Van der Maas heeft hierover in 1989 een diesrede gehouden⁴⁶.

Een goed voorbeeld van een ongewenste en mogelijk gezondheidsbedreigende milieufactor voor het jonge kind is de verontreiniging van moedermelk met polygechloreerde bifenylen (PCB's) en dioxinen. Deze stoffen, die sinds de jaren dertig in toenemende mate door industrieel gebruik in het milieu terecht zijn gekomen, zijn in vet oplosbaar en worden door de slechte afbreekbaarheid in het vetweefsel gestapeld. PCB's en dioxinen worden hoofdzakelijk via dierlijk voedsel door de mens opgenomen. Tijdens de zwangerschap wordt de foetus transplacentair aan PCB's en dioxinen blootgesteld en vervolgens worden tijdens de lactatie de stoffen met de vetfractie van de moedermelk door het kind opgenomen. PCB's en dioxinen zijn toxische stoffen. Bij epidemiologisch onderzoek - in de Verenigde Staten en recent in ons land in Groningen en Rotterdam - zijn tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor een schadelijk effect van de thans voorkomende PCB en dioxinebelasting van moedermelk waargenomen. Toch zijn in het Rotterdamse onderzoek geringe veranderingen in de schildklierstofwisseling bij moeder en kind waargenomen⁴⁷. Er zijn thans geen argumenten het geven van borstvoeding - ook in tijdsduur - te beperken.

De toekomst van de kindergeneeskunde "Nature-nurture" onderzoek met behulp van nieuwe kennis

Hoe zal het met de kindergeneeskunde de komende 50 jaar gaan? Het lijkt me dat de ontwikkelingen tenminste in hetzelfde tempo zullen voortgaan. Ik hoop er nog een deel van te mogen meemaken. In de 50er en 60er jaren werd de vooruitgang in de klinische kindergeneeskunde in belangrijke mate bepaald door de ontwikkelingen in de biochemie en fysiologie. Het was de tijd waarin de functie van organen en orgaansystemen, in het bijzonder de hormonale regelsystemen, werd beschreven. De laatste tientallen jaren is het vooral de toeneming van kennis op het gebied van de immunologie, celbiologie en genetica geweest die grote consequenties heeft gehad. We zijn weer terug bij de cel, door Virchow in het midden van de vorige eeuw als de bouwsteen van het organisme en als basis van de ziekteleer genoemd. Door de komst van de DNA-technologie zijn we nu in staat op moleculair niveau de oorzaak van vele ziekten te verklaren, en komen nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek en behandeling ter beschikking.

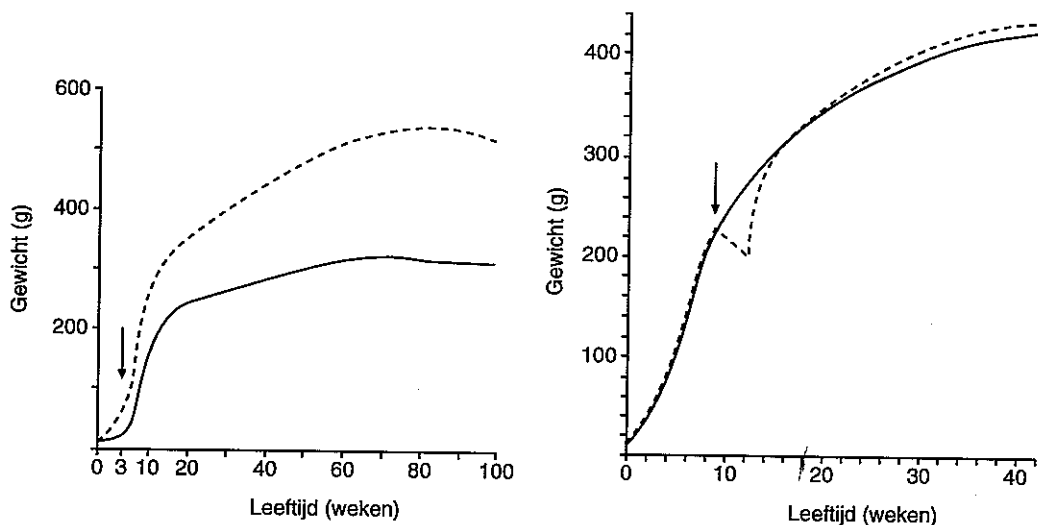
De grote uitdaging voor de toekomst is, dunkt me, het onderzoek naar de samenhang tussen erfelijke- en omgevingsfactoren en de invloed hiervan op de normale en abnormale groei en ontwikkeling van de mens. Een nieuwe analyse van het oude "nature-nurture" concept⁴⁸. Laten we gemakshalve thans stellen dat de groei en ontwikkeling van het mensenkind voor de helft bepaald wordt door de erfelijke aanleg en voor de andere helft door de omgevingsfactoren. Vele ziekten - ook die welke op oudere leeftijd ontstaan - worden zeer waarschijnlijk bepaald door de samenhang van erfelijke- en omgevingsfactoren. Op welke leeftijd zijn deze omgevingsfactoren van grote betekenis? Het ziet ernaar uit dat dit vooral het laatste gedeelte van de zwangerschap en de eerste jaren na de geboorte is. Hiermede ben ik gekomen aan het eigenlijke onderwerp van dit college. De intra-uteriene periode en de eerste jaren na de geboorte zijn een "kritieke periode" in het leven van de mens.

Het belang van de eerste levensjaren voor het verdere leven Dierexperimenteel onderzoek. McCance en Widdowson, 1960. Kritieke perioden.

De eerste waarnemingen over "kritieke perioden" in de groei en ontwikkeling zijn gedaan in dierexperimenten.

De Engelse onderzoekers Widdowson en McCance waren in 1960 de eersten die systematisch bij het proefdier het effect van ondervoeding op verschillende leeftijden onderzochten. In hun nu klassieke studies bij de rat lieten zij zien dat ondervoeding gedurende een relatief korte tijd (3 weken) na de

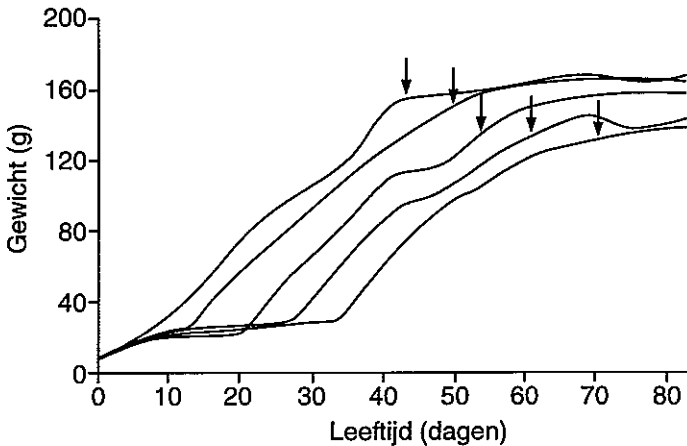
geboorte een blijvend effect had. Zulke ratten bleven uiteindelijk - na het beëindigen van de groei - kleiner ("incomplete catch-up"). Bij ondervoeding op latere leeftijd - tijdens de groei - trad wel groeivertraging op, doch afhankelijk van de duur der ondervoeding bleek volledige inhaalgroei mogelijk⁴⁹ (zie figuur 1). De periode van de eerste weken na de geboorte bij de rat werd later een "critical period" of "vulnerable period" genoemd. Een "kritieke periode" tijdens de groei en ontwikkeling is een bepaalde periode waarin een stimulerende of remmende factor blijvend effect heeft.



Figuur 1 (links)
 ----- Normale groeicurve (gewicht) van de rat
 ————— Groeicurve na ondervoeding gedurende een kritische periode van 3 weken na de geboorte (onvolledige inhaalgroei)
 (rechts)
 ----- Normale groeicurve (gewicht) van de rat
 ----- Groeicurve na ondervoeding gedurende de periode van de 9e tot de 12e week na de geboorte (volledige inhaalgroei)
 (Naar gegevens van McCance en Widdowson⁴⁹)

De oorspronkelijke waarnemingen van McCance en Widdowson zijn bij vele diersoorten, ook door andere onderzoekers, bevestigd. Eén experiment bij kuikens wil ik hier noemen. Wanneer jonge kuikens vanaf de geboorte met een eiwitarm dieet worden gevoed blijven ze in gewicht achter en halen deze achterstand later niet in. Hoe langer de eiwitarme periode duurt, hoe groter de uiteindelijke achterstand. Tezelfdertijd verandert ook de leeftijd waarop ze geslachtsrijp zijn; hoe langer de eiwitarme voeding na de geboorte duurt, hoe later zijn de dieren geslachtsrijp. Bij normale voeding gebeurt dat op de leeftijd van ruim 40 dagen, bij een eiwitarm dieet gedurende ca. 30 dagen

gebeurt dat bij 70 dagen⁵⁰ (figuur 2). Vertalen we dit naar de mens dan zouden we zeggen de puberteit treedt later op.



Figuur 2 Groeicurven van jonge kuikens. De bovenste curve toont de normale groei. De 4 onderste curven tonen de groei na steeds langere perioden van eiwitarme voeding. Er is dan onvolledige inhaalgroei. De pijltjes geven het tijdstip van geslachtsrijpheid aan (naar gegevens van Morse en Vohra⁵⁰)

Ook de groei in utero kan men experimenteel bij het proefdier beïnvloeden. Mijn medewerker Lafeber deed eind 70er jaren in het Nuffield Institute in Oxford experimenten bij de cavia⁵¹. De veranderingen in gewicht, groei, samenstelling en structuur van diverse foetale organen en de placenta als gevolg van de intra-uteriene groeivertraging werden onderzocht. Ook hier werd de achterstand in groei later niet meer ingehaald.

In deze - en andere - studies werd aangetoond, dat het tijdstip en de duur van de ondervoeding van belang is voor het effect op verschillende orgaansystemen. Ondervoeding van het zwangere moederdier en verminderde bloedtoevoer naar de foetus hebben in principe dezelfde gevolgen. Wanneer bij de rat of cavia de ondervoeding in utero al vroeg in de zwangerschap begint, is het dier bij de geboorte proportioneel of symmetrisch klein. Begint de ondervoeding pas later in de zwangerschap, dan treedt het zg. "hersenen-sparend" effect op: het hoofd is relatief groot ten opzichte van de romp, men spreekt van asymmetrische of dysproportionele groeiremming. We zullen later zien dat hetzelfde bij de mens optreedt.

Inmiddels zijn veel dierexperimentele studies verricht naar de gevolgen van ondervoeding op jonge leeftijd voor de *functie* van organen of orgaansystemen tijdens het verdere leven. Een aantal voorbeelden wil ik hier kort bespreken.

Wanneer ratten voor en tijdens de zwangerschap een eiwitarme voeding krijgen, hebben de nakomelingen - als ze volwassen zijn - een verhoogde bloeddruk⁵².

De gevolgen van ondervoeding op de groei en ontwikkeling van de longen werden onderzocht bij de rat en de cavia. Bij de cavia is de ontwikkeling van de longblaasjes - de alveolen - vrijwel voltooid voor de geboorte. Ondervoeding voor de geboorte heeft een blijvend effect op de structuur van de longblaasjes, ondervoeding na de geboorte heeft een tijdelijk effect. Bij de rat is de situatie anders, daar valt de periode van snelle celdeling in de longen tussen 4 en 13 dagen na de geboorte. Blijvende effecten op de structuur van de long worden gezien bij ondervoeding direct na de geboorte, terwijl bij ondervoeding op latere leeftijd de effecten reversibel zijn⁵³.

Bijzonder belangwekkend zijn de bevindingen van het onderzoek naar de gevolgen van ondervoeding op jonge leeftijd op de bouw en functie van de alvleesklier - het pancreas. De beta-cellen in de eilandjes van Langerhans in het pancreas produceren het hormoon insuline. Insuline komt uit het pancreas in de bloedbaan wanneer het bloedsuikergehalte stijgt. Een eiwitarme voeding bij de rat gedurende de zwangerschap leidt tot een reductie van het aantal beta-cellen bij de nakomelingen⁵⁴. Een dergelijk dieet bij jonge dieren gedurende drie weken na het beëindigen van de borstvoeding heeft als gevolg een blijvende beperking van de insulineafgifte uit het pancreas in reactie op een stijging van het bloedsuikergehalte⁵⁵.

Er is nu uitgebreide literatuur beschikbaar over de lange-termijneffecten van remming van de groei van het centrale zenuwstelsel op jonge leeftijd. Ook hier gaat het vrijwel geheel over experimenten bij de rat. In zulke experimenten wordt de groeiremming veroorzaakt door ondervoeding, bestraling, een tekort aan schildklierhormoon en andere factoren. Er zijn overtuigende aanwijzingen dat - afhankelijk van het tijdstip, de ernst en de duur van het experiment, bv. de ondervoeding - blijvende effecten op de hersenen (of gedeelten van de hersenen, zoals de kleine hersenen of het cerebellum) optreden⁵⁶. Zulke veranderingen zijn niet alleen bij chemisch onderzoek doch ook bij microscopisch onderzoek gevonden en betreffen het aantal cellen doch ook het aantal synapsen per neuron (populair gezegd het aantal schakelingen per zenuwcel)⁵⁷. Met behulp van verschillende testen zijn bij dieren blijvende afwijkingen in de cognitieve en gedragsontwikkeling ten gevolge van ondervoeding op jonge leeftijd gevonden⁵⁸.

De zwezerik of thymus blijkt bijzonder gevoelig te zijn voor ondervoeding op jonge leeftijd. Juist dan heeft het orgaan een belangrijke functie omdat het bepaalde cellen - de T-lymfocyten - programmeert, die later van groot belang zijn bij de immuniteit, de afweer tegen infecties. Kortdurende ondervoeding gedurende de zwangerschap en de eerste weken na de geboorte leidt bij de rat ertoe dat het gewicht en DNA gehalte van de thymus blijvend is

verminderd⁵⁹. Ondervoeding van het zwangere dier leidt tot een verminderde immuun-response bij de nakomelingen, niet alleen in de eerste doch ook de tweede generatie⁶⁰.

Er zijn aanwijzingen in experimenten bij de rat en het schaap dat ondervoeding tijdens de zwangerschap een blijvende verminderde productie geeft van groeihormoon en insulin-like growth factor (IGF-1), een groeifactor welke een belangrijke rol speelt bij de foetale groei⁶¹.

Interessant is dat ook overvoeding bij het jonge dier blijvend effect kan hebben. Jonge, vrouwelijke apen welke gedurende vier maanden na de geboorte werden overvoed, hadden op de leeftijd van 5 jaar een significant hoger lichaamsgewicht en totaal lichaamsvet, vergeleken met controledieren. Dit bleek niet veroorzaakt door een groter aantal vetcellen, doch door een groter volume van de vetcellen. Bij de mannelijke dieren werd geen verschil gevonden⁶².

De tijd laat niet toe dit nu verder uit te werken, doch deze opsomming geeft aan dat in het dierexperiment duidelijke aanwijzingen zijn gevonden van late- en blijvende veranderingen in de functie van verschillende organen en orgaansystemen na ondervoeding op jonge leeftijd. We zullen dadelijk zien dat zulke veranderingen inmiddels ook bij de mens zijn gevonden. Alvorens daarop verder in te gaan, wil ik nog kort de vraag bespreken - die ongetwijfeld ook bij u is opgekomen - wat de oorzaak van dit belangrijke verschijnsel van "programming" is.

Hoe ontstaan blijvende veranderingen tijdens "kritieke perioden" **Winick's "celaantal - celvolume" theorie, 1966.**

Hoe is het te verklaren dat ondervoeding en andere factoren tijdens een bepaalde "kritieke periode" in de groei en ontwikkeling een permanent effect kunnen hebben? Hoe registreert het organisme deze ervaring en hoe komt het later in het leven tot uiting? Verschillende mechanismen zijn denkbaar. Allereerst is er de mogelijkheid dat de expressie van bepaalde genen wordt beïnvloed. Tijdens de groei en ontwikkeling worden voortdurend genen aan- en uitgeschakeld en men kan zich voorstellen dat wanneer een bepaald gen op een bepaald moment niet wordt "aangeschakeld", dit enige tijd later niet meer mogelijk is. Het "kritieke" moment is dan voorbij.

Een andere mogelijkheid is dat tijdens een bepaalde periode het proces van snelle celdeling wordt gestoord. De fase van snelle celdeling valt voor verschillende organen op een verschillend tijdstip in de ontwikkeling. Winick en medewerkers hebben in de 70er jaren deze theorie krachtig verdedigd: wanneer de periode van snelle celdeling is gepasseerd, kan geen inhaalgroei

meer optreden⁶³. Er is geen twijfel dat "kritieke perioden" samenvallen met perioden van de grootste groeisnelheid.

Een stoornis in het proces van celdeling kan mogelijke gevolgen hebben voor de structuur en bouw van organen waardoor de functie blijvend verandert. Verder is er nog de theorie van veranderingen in de gevoeligheid van receptoren op de celwand. Deze receptoren spelen een essentiële rol in de signaaloverdracht, bijvoorbeeld via hormonen. Wanneer tijdens een kritische periode de gevoeligheid van receptoren niet op een bepaald niveau komt, zou dit blijvend kunnen zijn⁶⁴.

Er zal nog zeer veel onderzoek moeten gebeuren, alvorens deze vragen zijn beantwoord.

Het belang van de eerste levensjaren voor het verdere leven

Onderzoek bij de mens

Wat zijn nu de bevindingen bij de mens?

Dierexperimenteel onderzoek kan nimmer zonder meer naar de mens vertaald worden. Ook is het duidelijk dat onderzoek bij de mens - om begrijpelijke redenen - zijn beperkingen heeft. Toch is er de laatste jaren veel bekend geworden en het ziet er naar uit dat de bevindingen van het dierexperimenteel onderzoek in grote lijnen bij de mens bevestigd kunnen worden.

De groeisnelheid in de eerste levensjaren

De grootste groeisnelheid bij de mens vindt plaats voor de geboorte en in het eerste levensjaar. Na 27 weken zwangerschap weegt het kind ca. 1000 gram, na 40 weken - bij de geboorte - is het gewicht ca. 3500 gram. Bij de geboorte is de lengte ca 50 cm, 1 jaar later ca 76 cm en op de 2e verjaardag heeft het kind al bijna de helft van zijn volwassen lengte bereikt (ca 88 cm). Zie tabel 2. Het gewicht van de hersenen is bij de geboorte ca 475 gram, 1 jaar later ca 1050 gram. Het hersengewicht van de volwassene is ca 1400 gram. We zien hieruit dat de groei van het centrale zenuwstelsel - tenminste wat betreft het gewicht - vooral plaatsvindt voor de geboorte en in het eerste levensjaar.

Tabel 2

Groeisnelheid in de eerste levensjaren
(gemiddelde waarden voor jongens cq. mannen)

	geboorte	1 jaar	2 jaar	volw.
Lengte (cm)	50	76	88	182
Gewicht (kg)	3.5	10	12	75
Hoofdomtrek (cm)	36-37	45-47	48-50	52-58
Hersenen (gr)	475	1050		1400

Voor de geboorte treedt bij de groei overwegend celdeling op, na de geboorte toeneming van celvolume. Men schat dat er bij de geboorte ongeveer 10^{12} cellen aanwezig zijn, de ene bevruchte eicel heeft zich gedeeld tot 1000 miljard cellen. Dit is het resultaat van ongeveer 42 opeenvolgende celdelingen. Na de geboorte - tot het einde van de groei - treden nog eens 5 celdelingen op^{64a}. De volwassen mens bevat 10^{14} - 10^{16} cellen. De toeneming van het aantal cellen na de geboorte is dus relatief weinig.

Groeivertraging voor de geboorte

Ongeveer drie procent van de pasgeborenen in ons land komt ter wereld met een geboortegewicht dat te laag is voor de zwangerschapsduur. In de Engelse taal noemt men deze kinderen veelal "small for dates", ik zal ze verder groeivertraagde kinderen noemen. Er kunnen vele oorzaken zijn, zoals aangeboren afwijkingen en intra-uteriene infecties. De meest belangrijke oorzaak - en daartoe wil ik me hier beperken - is ondervoeding tijdens de zwangerschap. In ons land komt dat uiteraard niet door ondervoeding van de moeder, doch door stoornissen in de toevoer van voedingsstoffen via de moederkoek - placenta - van moeder naar kind.

Net als bij de eerder genoemde dierexperimenten zien we bij de mens dat het tijdstip en de duur van de ondervoeding verschillende gevolgen voor de groei hebben. Begint de ondervoeding al vroeg in de zwangerschap dan is de pasgeborene proportioneel symmetrisch klein. Is de ondervoeding beperkt tot het laatste gedeelte van de zwangerschap dan zien we ook bij de mens het zg "hersenen-sparend" effect, het hoofd is relatief groot ten opzichte van de romp, een asymmetrische groeivertraging. De intra-uteriene groei van het kind kan tegenwoordig goed bestudeerd worden met behulp van echografisch onderzoek. In Rotterdam hebben Wladimiroff en medewerkers op dit gebied leidinggevend onderzoek gedaan⁶⁵.

Het gemiddelde geboortegewicht in ontwikkelingslanden is in het algemeen lager dan in de Westerse landen (resp. ca 2800 en ca 3400 gram). Alisjahbana vond in haar studies in West-Java een gemiddeld geboortegewicht van 2850 gram⁶⁶. In verschillende studies wordt een duidelijk effect van de sociaal-economische status gevonden, des te hoger deze is, des te hoger het geboortegewicht⁶⁷.

Vele factoren zijn van belang voor het geboortegewicht, zoals de voedings-toestand van de moeder, de functie van de placenta, ziekten van de moeder - zoals verhoogde bloeddruk -, ziekten van het kind - zoals aangeboren afwijkingen en infecties - en tegenwoordig ook in ons land niet onbelangrijk het gebruik van alcohol en drugs en roken door de moeder.

De gevolgen van ernstige ondervoeding tijdens de zwangerschap werden duidelijk tijdens de hongerwinter in West-Nederland (1944-45). De daling in

geboortegewicht was gemiddeld 240 gram, 8 à 9% van het normale geboortegewicht⁶⁸. Tijdens de belegering van Leningrad - tegenwoordig St. Petersburg - van 1941-1943 met zeer ernstige en langdurige ondervoeding van de bevolking, was de daling van het geboortegewicht 500-600 gram, dat is 15-20%⁶⁹. Na de bevrijding van Nederland Mei 1945 kregen de zwangere vrouwen met voorrang extra voeding, eind 1945 was het gemiddelde geboortegewicht weer 200 gram gestegen.

Follow-up van kinderen na groeivertraging voor de geboorte

Wat zijn nu de gevolgen van groeivertraging voor de geboorte op de verdere groei en ontwikkeling? De eerste follow-up studies begonnen in de 60er en 70er jaren in de Westerse landen. In het Sophia Kinderziekenhuis volgde van Gils een groep van 54 groeivertraagde pasgeborenen en ook tweelingen, waarbij het ene kind groeivertraagd was en de andere niet⁷⁰. In de Verenigde Staten volgde Falkner een grote groep van zulke tweelingen tot het 16e levensjaar⁷¹. De resultaten van deze - en andere - follow-up studies toonden aan dat gedeeltelijke inhaalgroei optrad - in het bijzonder wat betreft de hoofdomtrek, het hersenen-sparend effect trad kennelijk ook tijdens de inhaalgroei op - doch dat deze kinderen als groep uiteindelijk kleiner bleven dan kinderen met normaal geboortegewicht (tabel 3). In enkele studies werd ook een effect op de latere intellectuele ontwikkeling aangetoond⁷².

Tabel 3

		Gewicht (g)	Lengte (cm)	Hoofdomtrek (cm)
<u>Geboorte</u>	(1)	3314 ± 379	50.2 ± 2.0	34.8 ± 1.1
	(2)	2749 ± 221*	48.3 ± 2.1*	33.8 ± 0.9*
		Gewicht (kg)	Lengte (cm)	Hoofdomtrek (cm)
<u>6 jaar</u>	(1)	21.6 ± 2.7	120.5 ± 5.1	53.3 ± 1.5
	(2)	20.1 ± 2.9*	115.7 ± 5.9*	51.9 ± 1.6*

* p < 0.001

Gewicht, lengte en hoofdomtrek van jongens bij de geboorte en op de leeftijd van 6 jaar

(1) op tijd geboren, gewicht overeenkomstig de zwangerschapsduur (n=104)

(2) op tijd geboren, gewicht te laag voor de zwangerschapsduur (groeivertraging) (n=70)

Bij meisjes zijn overeenkomstige verschillen gevonden (naar gegevens van Hadders-Algra en Touwen, Early Hum. Dev. 1990; 22: 1-13)

Belangrijk zijn de vervolgstudies van de kinderen geboren in ons land tijdens en direct na de hongerwinter van 1944-45. Een Amerikaans onderzoekteam kon 18 jaar later bij de mannen - toen ze gekeurd werden voor de militaire dienst - geen verschillen met controles vinden wat betreft lengte en intellectuele ontwikkeling⁷³. Wel werd een verschil in gewicht gevonden. Wanneer de ondervoeding was opgetreden in het eerste deel van de zwangerschap - niet in het laatste gedeelte - was er meer kans op overgewicht op 18-jarige leeftijd. In een recente studie werd hetzelfde gevonden bij vrouwen die in 1944-45 in Amsterdam waren geboren⁷⁴. Zulke waarnemingen zijn ook in dierexperimenten gedaan, o.a. door McCance en Widdowson. Het is niet gemakkelijk dit te verklaren⁷⁵. Recent werd ook gevonden dat vrouwen - in 1944-45 ondervoed gedurende het eerste gedeelte van de zwangerschap - op oudere leeftijd een tweemaal zo groot risico voor schizofrenie hebben⁷⁶. Bijzonder interessant is dat een deel van de pasgeborenen van moeders, geboren in of na de hongerwinter 1944-45, ook een laag geboortegewicht hebben⁷⁷. Het is denkbaar dat ondervoeding voor de geboorte een blijvend effect heeft op de baarmoeder van de vrouwelijke pasgeborene, zodat later bij een zwangerschap een onvoldoende adaptatie van het "uteriene milieu" leidt tot een laag geboortegewicht⁷⁸. Het is al langer bekend dat er een positieve associatie is tussen de lengte van de moeder en het geboortegewicht van haar kind⁷⁹.

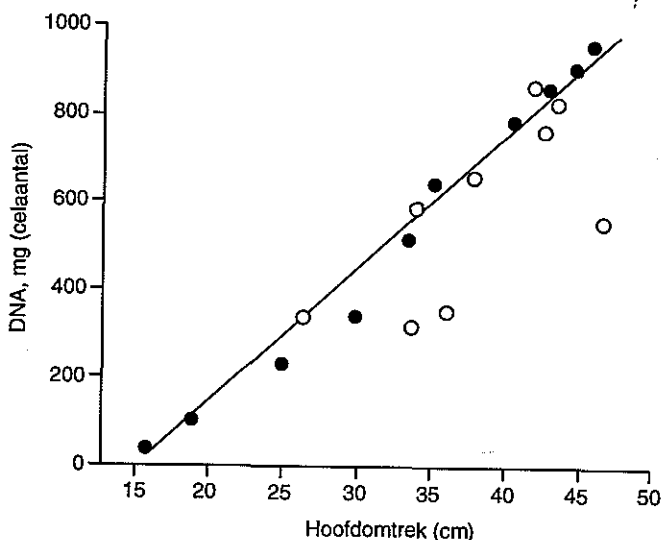
We hebben eerder vastgesteld dat bij dieren groeivertraging voor of kort na de geboorte leidt tot stoornissen in de functie van verschillende organen of orgaansystemen tijdens het verdere leven. Gedurende de afgelopen jaren zijn ook bij kinderen met groeivertraging voor de geboorte op latere leeftijd aanwijzingen voor functiestoornissen gevonden. In het Sophia Kinderziekenhuis vond de Waal bij ca 50% van kinderen met groeivertraging voor de geboorte en onvoldoende inhaalgroei op de leeftijd van 3-11 jaar verlaagde bloedgehalten van groeihormoon en insulin-like growth factor (IGF-1)^{61a}. Hetzelfde was gevonden in dierexperimenten⁶¹. Zulke studies zijn sterk gestimuleerd door de bevindingen van Barker en medewerkers in Engeland, die in 1986 aantoonde dat er een verband bestond tussen groei voor de geboorte en in de eerste levensjaren en ziekten op oudere leeftijd. Ik kom daar later op terug.

Groeivertraging bij het jonge kind in ontwikkelingslanden: de betekenis van infecties

Terwijl in de Westerse landen de gevolgen van intra-uteriene groeivertraging vanaf de geboorte door een optimale voeding worden bestreden en ziekten van het jonge kind adequaat worden behandeld, is de situatie in de ontwikkelingslanden veelal anders. De slechte sociaal-economische situatie waarin veel

jonge kinderen daar na de geboorte opgroeien, met ondervoeding en frequente infecties in het eerste levensjaar, doet verwachten dat de gevolgen op langere termijn ernstiger zullen zijn. Talrijke studies in de ontwikkelingslanden hebben dit bevestigd. Het is duidelijk geworden dat niet alleen de verdere groei, zoals de uiteindelijke lengte, doch - veel belangrijker - ook de intellectuele ontwikkeling nadelig wordt beïnvloed⁸⁰.

Naast voeding spelen infecties op jonge leeftijd een belangrijke rol. In de ontwikkelingslanden kunnen zuigelingen in het eerste levensjaar tientallen infecties doormaken. Recidiverende infecties van bv de luchtwegen en het maagdarmkanaal brengen het kind in een katabole toestand, waardoor de groeisnelheid terugloopt. In verschillende studies in Midden- en Zuid-Amerika is gebleken dat de lengte van kinderen op de leeftijd van 1, 2 en 3 jaar aanzienlijk achterblijft vergeleken met kinderen in de Westerse landen⁸¹. De groeisnelheid in het eerste en tweede levensjaar in een arme bevolkingsgroep in Guatemala City was resp. 50% en 60% van die van Noordamerikaanse kinderen⁸². Winick en medewerkers hebben de groei van de hersenen gedurende het eerste levensjaar bij normale en ondervoede kinderen onderzocht. Gewicht, eiwitgehalte en cel aantal van de hersenen werd bepaald. De hoofdomtrek bleek direct gerelateerd aan het totale cel aantal (DNA gehalte)(figuur 3). Bij ernstig ondervoede kinderen met marasmus was de hoofdomtrek verminderd, evenals het gewicht, eiwitgehalte en cel aantal van de hersenen (figuur 4). Deze afwijkingen zijn zeer waarschijnlijk blijvend⁸³.

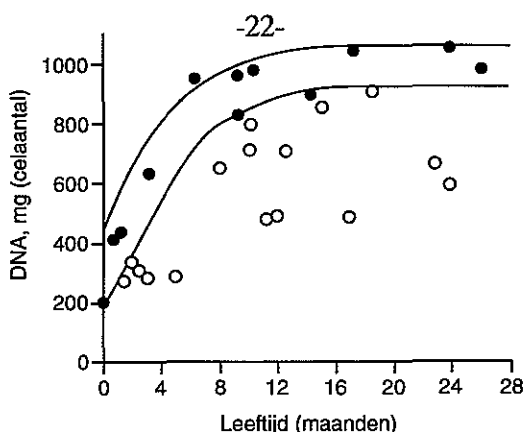


Figuur 3

De relatie tussen het DNA-gehalte van de hersenen (hetgeen indirect het aantal hersencellen aangeeft) en de hoofdomtrek bij zuigelingen.

- normale kinderen
- sterk ondervoede kinderen

(naar gegevens van Winick en Rosso, J. Pediatrics 1969; 74: 774-778)



Figuur 4 Het DNA-gehalte van de hersenen (cel aantal) in relatie tot de leeftijd.

- normale kinderen
- sterk ondervoede kinderen

(naar gegevens van Winick, Rosso en Waterlow, Exp. Neur. 1970; 26: 393-400)

Scrimshaw en medewerkers wezen eind 50er jaren al op de interactie tussen ondervoeding en infectie bij het jonge kind: ondervoeding verhoogt de kans op infecties, bij infecties gaat de voedingstoestand achteruit⁸⁴. Jonge kinderen die opgroeien in slechte hygiënische omstandigheden - geen schoon water, geen riolering - zijn in voortdurend contact met bacteriën en parasieten vanuit het milieu. Af en toe leidt dit tot acute ziekten, doch tussen/zulke episoden zijn er veelal chronische infecties zonder duidelijke klinische symptomen. Bij bloedonderzoek zijn dan wel tekenen van infectie te vinden⁸⁵. De vraag is of deze "infectiedruk" vanuit het milieu de groei nadelig beïnvloedt.

Het is goed opnieuw te kijken naar studies bij dieren. Onze veterinaire collega's weten al langere tijd dat toediening van antibiotica aan het voedsel van het opgroeiende dier de groei kan stimuleren. Kuikens die opgroeien in een vuile, onhygiënische omgeving groeien aanzienlijk minder goed dan kuikens in een schone, hygiënische omgeving. Toevoeging van antibiotica aan het voedsel van de eerste groep leidt ertoe dat de verschillen in groeisnelheid tussen beide groepen verdwijnen. Kuikens welke opgroeien in een bacterie-vrij milieu groeien nog sneller⁸⁶.

Recente immunologische studies geven een mogelijke verklaring voor de achtergrond van deze bevindingen. Wanneer kuikens voortdurend worden blootgesteld aan al of niet pathogene bacteriën uit het milieu reageert het immuunsysteem op twee manieren op deze immunologische stress: met afweer tegen het specifieke micro-organisme en met de zg. acute fase reactie. Hierbij worden door bepaalde cellen in het bloed - macrophagen en lymfocyten - hormoonachtige eiwitten losgelaten, de zg. cytokines. Deze stimuleren de productie van verschillende hormonen - zoals insuline, glucagon en corticosteroiden. De stofwisseling wordt dan zodanig beïnvloed dat populair

gezegd de verschillende voedingsstoffen - zoals glucose en aminozuren - eerder ten gunste komen van de afweerreacties - de weerstand tegen infectie - dan aan de groei. Daarbij komt dat onder deze omstandigheden de voedselopname van de kuikens belangrijk afneemt⁸⁷.

Klinisch onderzoek zal moeten aantonen of dergelijke reacties op chronische immunologische stress ook bij kinderen voorkomen en de groei beïnvloeden. Het lijkt me zeer waarschijnlijk. In de 50er jaren - toen men nog minder problemen had met de resistentie tegen antibiotica - heeft men in enkele studies ondervoede kinderen langdurig met antibiotica behandeld⁸⁸. Vandaag de dag zou een dergelijke aanpak niet verantwoord zijn. Het is ook het paard achter de wagen spannen. Beter is het - zoals de Wereldgezondheidsorganisatie en Unicef aanbevelen - de algemene gezondheidszorg te bevorderen via "primary health care": schoon water, riolering, goede voeding, beter onderwijs, vaccinatie etc. Het zijn dezelfde maatregelen en voorzieningen die in de Westerse landen - ook in ons land - gedurende de afgelopen honderd jaar in belangrijke mate hebben bijgedragen aan de verbeterde algemene gezondheidszorg voor kinderen.

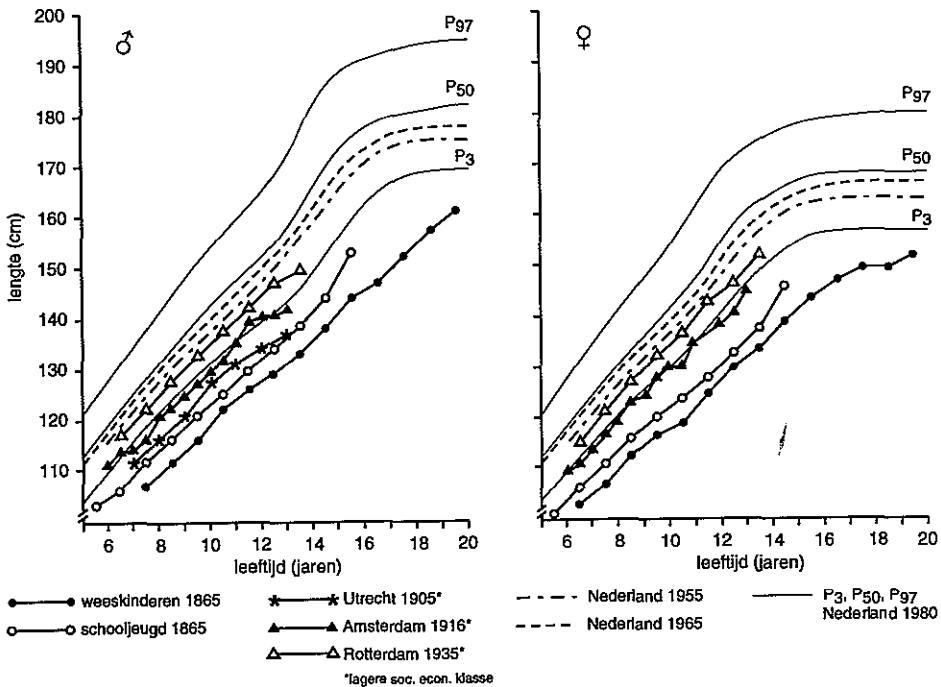
Waarom worden we steeds langer en begint de puberteitsontwikkeling steeds eerder? "Secular trend". De relatie met de groei in de eerste levensjaren

Gedurende de afgelopen honderd jaar heeft zich in de geïndustrialiseerde landen een aantal kenmerkende veranderingen in het patroon van groei en ontwikkeling voorgedaan. Men noemt dit wel de "secular trend" (eeuwtrend). Kinderen groeien na de geboorte sneller, de puberteitsontwikkeling treedt eerder op, de lengtegroei is eerder beëindigd en de gemiddelde lengte van volwassenen is geleidelijk toegenomen. Deze veranderingen in groei en ontwikkeling heeft men aanvankelijk vooral in de Westeuropese landen en de Verenigde Staten waargenomen, doch later ook in de Zuidamerikaanse en Oosteuropese landen, en - meer recent - in de ontwikkelingslanden.

Gedurende de laatste honderd jaar is in West-Europa - ook in ons land - de gemiddelde lengte van de volwassene met 10-15 cm toegenomen; in dezelfde periode is de gemiddelde menarcheleeftijd (de leeftijd waarop bij meisjes de eerste menstruatie optreedt) ongeveer 2 jaren naar voren verschoven⁸⁹.

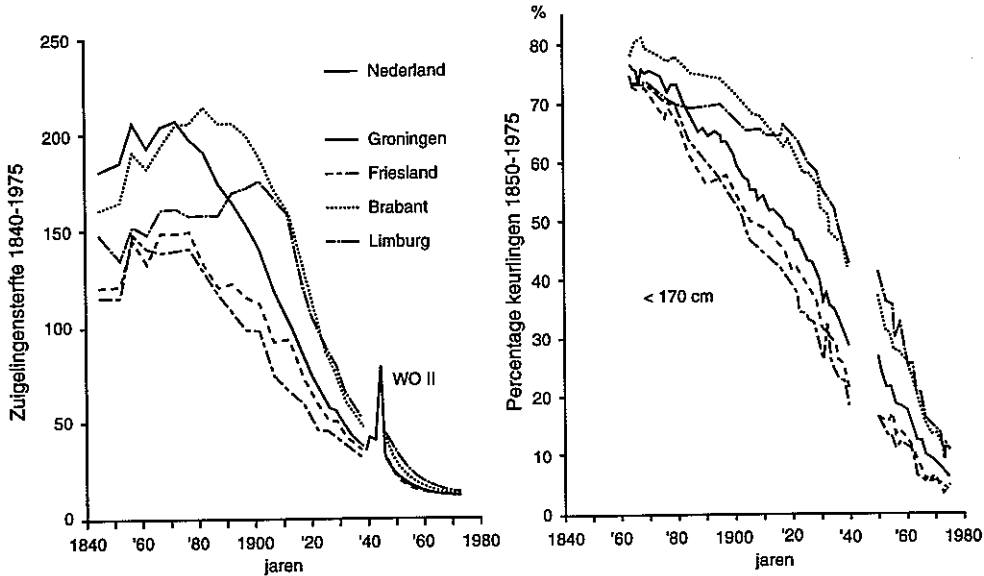
In ons land hebben Oppers en Van Wieringen belangrijke gegevens verzameld. Oppers heeft lengtemetingen bij dezelfde mannen op 19- en 25-jarige leeftijd in de 2e helft van de vorige eeuw kunnen vinden. Deze mannen werden gekeurd voor de militaire dienst en de schutterij. In 1850 bleken de mannen na hun 19e jaar nog 10 cm - en soms 20 cm - door te groeien⁹⁰. Van Wieringen heeft de veranderingen in het groeipatroon van Nederlandse kinderen tussen 1865 en 1965 fraai beschreven⁹¹. De groeicurven van

Nederlandse 6-12 jaar oude kinderen in 1865 en 1980 lopen vrijwel evenwijdig. De groeisnelheid in deze periode is weinig verschillend (figuur 5). De acceleratie in groei is dus reeds voor het 6e levensjaar opgetreden. Een groot gedeelte hiervan gebeurt in de eerste 2 levensjaren. De toeneming in lengte en gewicht begint al voor de geboorte. We kunnen de eerder genoemde positieve associatie tussen de lengte van de moeder en het geboortegewicht van haar kind nu beter begrijpen⁷⁹. Zowel geboortegewicht als uiteindelijke lengte zijn toegenomen tijdens de "secular trend".



Figuur 5 De veranderingen in lengtegroei bij Nederlandse kinderen in de periode 1865-1980 (naar gegevens van Roede en Van Wieringen⁹⁶)

Van Wieringen geeft ook de lengtegegevens van jonge Nederlandse mannen, die tussen 1851 en 1975 gekeurd werden voor de militaire dienst. In 1880 had ca 70% een lengte van minder dan 170 cm, in 1980 was dit aantal afgenomen tot minder dan 5%. Van Wieringen wees erop dat er een direct verband was tussen de daling van de zuigelingensterfte in ons land en de toeneming van de uiteindelijke lengte. Tot 1940 waren er in dit opzicht duidelijke Noord-Zuid verschillen⁹² (figuur 6).



Figuur 6 De zuigelingensterfte (1840-1975) in Nederland en in de Noordelijke en Zuidelijke provincies (links) in relatie tot het percentage keurlingen voor de militaire dienst met een lengte < 170 cm (1850-1975). (naar gegevens van Van Wieringen⁹²)

Tussen 1840 en 1980 is in Europa de menarcheleeftijd ca 2.5 maanden per 10 jaren naar voren verschoven⁹³. In 1840 was de menarcheleeftijd ca 16.5 jaar, in 1980 ca 13.5 jaar. Interessant is dat er goede aanwijzingen zijn dat de menarcheleeftijd in het oude Griekenland en Rome, alsook in de middeleeuwen, ca 13-14 jaar was⁹⁴. De gemiddelde menarcheleeftijd in de West-Europese en Scandinavische landen is nu 13.0-13.4 jaar en verschuift daar sinds 1980 weinig meer. In verschillende andere landen is de menarcheleeftijd verder gedaald (12.4-12.8 jaar). Bij het Nederlandse groeionderzoek in 1980 was de gemiddelde menarcheleeftijd 13.28 jaar.

De invloed van sociaal-economische factoren op de lengtegroei van kinderen is al lange tijd bekend. In de sociaal-economisch achtergebleven ontwikkelingslanden zijn de kinderen kleiner en is de menarcheleeftijd hoger vergeleken met de Westerse landen. Men kan met enige voorzichtigheid stellen dat naast het zuigelingensterftecijfer ook de menarcheleeftijd een weerspiegeling is van de algemene sociaal-economische toestand van een land. Dezelfde factoren welke de groeisnelheid kunnen vertragen - zoals ondervoeding en ziekte - geven blijkbaar ook vertraging in de puberteitsontwikkeling. In de

hogere sociale klassen in de ontwikkelingslanden verschilt de menarcheleeftijd weinig van die in de Westerse landen. Kinderen in deze hogere sociale klassen zijn nog wel kleiner dan hun leeftijdgenoten in de Westerse landen, doch aanzienlijk langer dan de kinderen in de lagere sociale klassen in hun eigen land⁹⁵. In de Nederlandse groeistudie van 1980 was de lengte van kinderen in de hogere beroepsgroepen groter vergeleken met kinderen in de lagere beroepsgroepen⁹⁶.

Nederlandse kinderen behoren tegenwoordig - met de Scandinavische kinderen - tot de langste ter wereld. Er is kennelijk in ons land nog geen einde gekomen aan het proces van veranderingen in groei en ontwikkeling. Bij een recent onderzoek in Rotterdam waren 5 en 12 jarige jongens gemiddeld 0.5 en 2.6 cm langer dan de referentiegroep in het landelijke Nederlandse groeionderzoek van 1980. Voor meisjes was het verschil resp. 0.4 en 1.4 cm. De gemiddelde menarcheleeftijd van autochtone meisjes in het Rotterdamse onderzoek was 13.08 jaar, bij allochtone meisjes was de menarcheleeftijd gemiddeld 1.02 jaar eerder! Allochtone jeugdigen in Rotterdam zijn op alle leeftijden minder lang dan de autochtone kinderen⁹⁷. Het is duidelijk dat er weer nieuwe Nederlandse groeicurven gemaakt moeten worden. Het is interessant daarbij de gegevens van autochtone en allochtone kinderen te vergelijken.

Wat is de oorzaak van deze veranderingen in het groeipatroon? Het is zeer waarschijnlijk dat tijdens de afgelopen honderd jaar geleidelijk de groeiremmende invloed van ziekte, minder goede voeding en andere factoren gedurende de kritieke eerste jaren na de geboorte is afgenomen. Het gevolg is geweest dat het remmend effect op de uiteindelijke lengte (incomplete inhaalgroei) is verminderd en diensgevolge de uiteindelijke lengte is toegenomen. Ook op latere leeftijd tijdens de groei en ontwikkeling is het remmend effect op de groeisnelheid geleidelijk afgenomen. Het individu bereikt op deze wijze steeds meer de genetisch bepaalde uiteindelijke lengte. Blijkbaar is er een samenhang tussen de rijping en ontwikkeling van het gehele organisme - zoals groeisnelheid, lichaamsgewicht en skeletontwikkeling, doch ook van de groei en ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel - en het begin van de puberteitsontwikkeling⁹⁸. Het is goed nog even te herinneren aan het eerder besproken experiment met jonge kuikens: een eiwitarme voeding na de geboorte leidde tot een later optreden van de geslachtsrijping en een beperking van het uiteindelijke lichaamsgewicht⁵⁰.

Er is zeer veel literatuur - ook in de vorige eeuw - over de invloed van sociaal-economische factoren op de groei en ontwikkeling van het kind⁹⁹. De sociaal-economische omstandigheden waren in ons land in de 2e helft van de vorige eeuw zeer slecht. Geleidelijk verbeterde de situatie na de eeuwwisseling en werden de gunstige effecten op de groei en ontwikkeling van kinderen

duidelijk. De verslechtering van de sociaal-economische situatie in ons land en andere West-Europese landen gedurende de laatste jaren van de tweede wereldoorlog heeft geleid tot een tijdelijke onderbreking van de "secular trend"¹⁰⁰. Na 1945 is de "secular trend" onverminderd verder gegaan. De recente toeneming van de uiteindelijke lengte in ons land kan goed verklaard worden door een afnemen van de groeiremming in de eerste levensjaren 15 à 20 jaar geleden. Met name het aantal infecties (luchtweginfecties, oorontstekingen etc) in de eerste levensjaren is belangrijk verminderd. Wanneer de omgevingsfactoren op jonge leeftijd voor alle kinderen optimaal zijn geworden - de verschillen in lengte tussen kinderen van hogere en lagere beroepsgroepen zijn dan verdwenen - zal naar mijn mening aan de toeneming van de uiteindelijke lengte een einde komen.

Inmiddels is het proces van verandering in groei en ontwikkeling in vele landen, ook in ontwikkelingslanden in volle gang. De laatste tientallen jaren is de lengte van kinderen in Japan, Singapore, Thailand zeer snel toegenomen. De kinderen van de oorspronkelijke inwoners van Australië - de aborigines - zijn nu vrijwel even lang als de blanke kinderen¹⁰¹. De genetische factoren blijken bij de lengteverschillen in de wereld een veel minder belangrijke rol te spelen dan eerder is verondersteld. Het is zeer wel mogelijk dat bij gelijke sociaal-economische omgevingsfactoren kinderen over de gehele wereld in principe dezelfde groeicurven zullen hebben⁹⁵. De genetische verschillen zijn dan terug te vinden in de groeicurven; de verschillen tussen de onderste (3%) en bovenste (97%) groeicurven in ons land zijn voor 4-jarige kinderen 16 cm, voor 10-jarigen 24 cm. Dat is de normale - overwegend genetisch bepaalde -

variatie in de lengtegroei. De verdeling volgt een curve volgens Gauss.

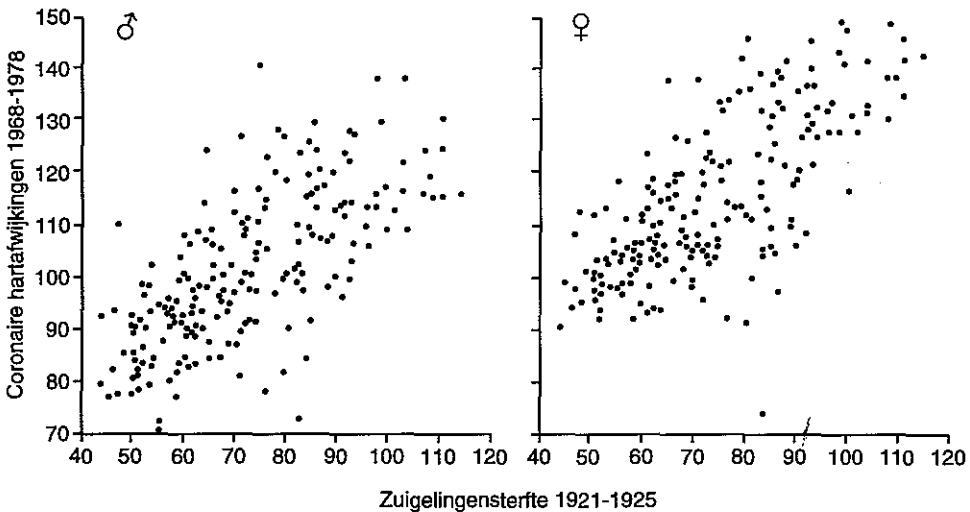
Het is goed voorlopig zeer terughoudend te zijn ten opzichte van theorieën die verschillen tussen rassen willen verklaren door genetische factoren. Recent werd in de Verenigde Staten in een opzienbarend boek opnieuw teveel nadruk gelegd op de genetische factoren¹⁰². Het is beter eerst te wachten tot de belangrijke verschillen in omgevingsfactoren tussen individuele mensen, groepen mensen, volken en rassen zijn verdwenen. Ook de verschillen in intellectuele ontwikkeling zijn goed te verklaren door omgevingsfactoren tijdens de kritische eerste levensjaren. Intelligentietesten hebben belangrijke beperkingen. Toch zijn er goede aanwijzingen dat met de "secular trend" het gemiddelde IQ van bevolkingsgroepen geleidelijk stijgt¹⁰³.

Ziekten op latere leeftijd in relatie met de groei in de eerste levensjaren.
"Fetal and infant origins of adult disease", Barker 1986.

In 1986 publiceerde de Engelse epidemioloog Barker een belangrijke waarneming. Het was hem opgevallen dat de sterfte aan hartziekten in Engeland en

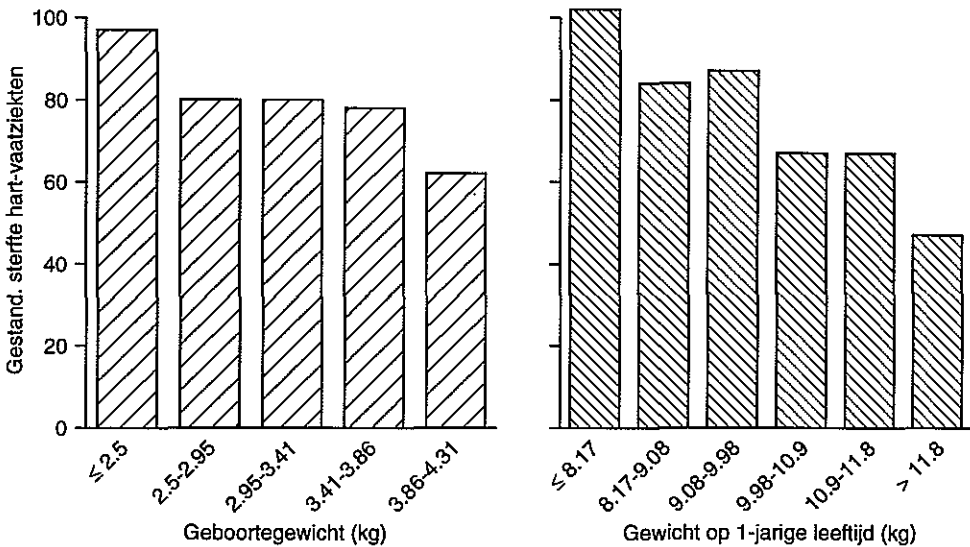
Wales gedurende de periode 1968-78 tweemaal zo hoog was in gebieden met overwegend een bevolking in de lage inkomensgroepen. Er bleek een duidelijk verband te zijn met de zuigelingensterfte gedurende de periode 1900-1925 in dezelfde gebieden.

De correlatie-coëfficiënt voor het verband tussen de gestandaardiseerde sterftcijfers voor coronaire hartziekten gedurende de periode 1968-78 en de zuigelingensterfte gedurende de periode 1921-25 in Engeland en Wales was voor mannen 0.69 en vrouwen 0.73 (figuur 7)¹⁰⁴.



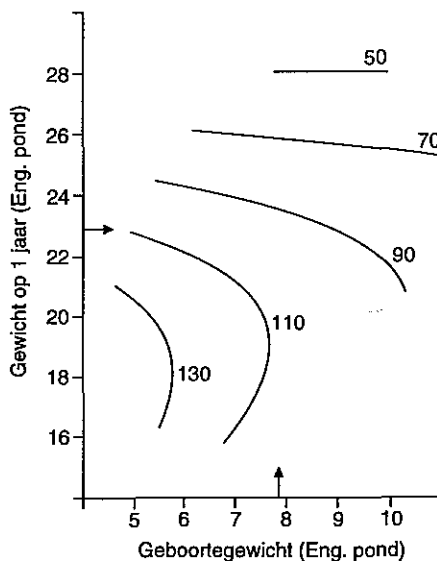
Figuur 7 De relatie tussen de zuigelingensterfte (1921-1925) en de gestandaardiseerde sterfte door coronaire hartafwijkingen (1968-1978) in dezelfde districten van Engeland en Wales. De correlatie-coëfficiënten zijn voor mannen 0.69 en vrouwen 0.73 (naar gegevens van Barker en Osmond¹⁰⁴)

De associatie bleek nog duidelijker met de zg neonatale sterfte, dit is de sterfte in de eerste levensmaand en dit suggereerde een mogelijke invloed van het intra-uteriene milieu. Het bleek mogelijk in verschillende districten in Engeland - in het bijzonder in Hertfordshire - de gegevens over geboortegewicht en de groei van zuigelingen in het eerste levensjaar - met het gewicht op 1-jarige leeftijd - vanaf 1911 te achterhalen. Zowel bij mannen als vrouwen bleek het risico voor sterfte door hart-vaatziekten duidelijk verband te hebben met het geboortegewicht. Bij mannen was er ook een verband met het gewicht op 1-jarige leeftijd (figuur 8).



Figuur 8 Gestandaardiseerde sterfte (absolute aantallen) door hart-vaatziekten bij mannen (geboren tussen 1923-1930) op de leeftijd van 20-74 jaar, in relatie tot hun individuele geboortegewicht en gewicht op 1-jarige leeftijd (naar gegevens van Barker en medewerkers¹⁰⁵)

Figuur 9 toont het relatieve risico voor coronaire hartziekten bij mannen, wanneer beide factoren (geboortegewicht en gewicht op 1-jarige leeftijd) worden samengevoegd¹⁰⁵.



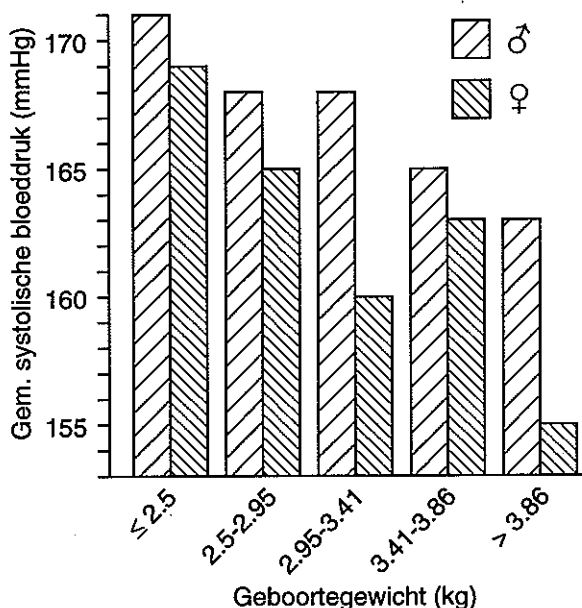
Figuur 9 Het relatieve risico voor coronaire hartziekten bij mannen in relatie tot geboortegewicht en gewicht op 1-jarige leeftijd. De pijlen geven het gemiddelde gewicht aan (1 Engelse pond is 454 g) (naar gegevens van Barker en medewerkers¹⁰⁵)

In het begin van deze eeuw was er in Engeland een duidelijk verband tussen neonatale sterfte - sterfte in de eerste levensmaand - en de moederlijke sterfte. Barker en medewerkers vonden een sterke correlatie tussen hart- en vaatziekten (ook hersenbloedingen) op latere leeftijd - in de periode 1965-78 - en de sterfte van jonge moeders in de periode 1911-14¹⁰⁶.

Deze bevindingen van Barker en medewerkers wijzen erop dat de intra-uteriene groei en de groei in het eerste levensjaar verband houden met het optreden van hart- en vaatziekten op latere leeftijd - 50 à 60 jaar later. Barker veronderstelt dat de slechte sociaal-economische omstandigheden in het begin van deze eeuw een ongunstige invloed hadden op de voedingstoestand van de zwangere moeder en haar kind voor de geboorte. Ook de groei van het kind in het eerste levensjaar werd hierdoor beïnvloed. Deze bevindingen trokken aanvankelijk weinig aandacht binnen de medische professie - wel bij kinderartsen - doch tegenwoordig staan ze zeer in de belangstelling.

Inmiddels zijn uit de Environmental Epidemiology Unit van de Medical Research Council in Southampton, Engeland een groot aantal studies van Barker en medewerkers verschenen¹⁰⁷. Er is een associatie gevonden tussen de groei van het kind voor de geboorte en gedurende de eerste levensjaren met verschillende ziekten op latere leeftijd - hoge bloeddruk, suikerziekte, chronische bronchitis -, en ook met verhoogde bloedspiegels van cholesterol en bepaalde stollingsfactoren, welke een verhoogd risico voor hart-vaatziekten betekenen. Acute blindedarmontsteking - de ziekte komt steeds minder voor vergeleken met vroeger - zou een verband hebben met darminfecties tijdens de zuigelingenperiode. Het onderzoek van Barker heeft wereldwijd velen aan het denken gezet en op talloze plaatsen wordt nu dergelijk onderzoek verricht. Op congressen en symposia krijgt het onderwerp veel aandacht¹⁰⁸. Op deze plaats wil ik de bevindingen van Barker en medewerkers wat betreft hoge bloeddruk, suikerziekte en chronische bronchitis kort samenvatten.

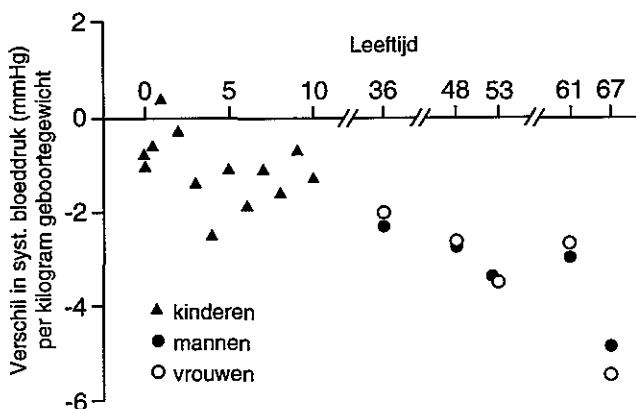
In 1985 publiceerden Wadsworth en medewerkers in Engeland de follow-up gegevens van een cohort in 1946 geboren en op 36-jarige leeftijd. Hierbij werd een verband tussen bloeddruk en geboortegewicht gevonden. Bij een lager geboortegewicht was de bloeddruk hoger¹⁰⁹. Barker en medewerkers analyseerden deze data opnieuw¹¹⁰ en konden de resultaten bevestigen in hun studies in Hertfordshire¹¹¹ (figuur 10).



Figuur 10 Gemiddelde systolische bloeddruk (mm Hg) bij mannen en vrouwen (leeftijd 64-71 jaar) in relatie tot hun individueel geboortegewicht (naar gegevens van Law en medewerkers¹¹¹)

Merkwaardig is dat zij ook een verband met placentagewicht vonden: de systolische bloeddruk is het hoogst bij laag geboortegewicht en hoog placentagewicht. In dierexperimenten - schaap en rat - is een toename van het placentagewicht bij ondervoeding beschreven. Bij de mens is dit tot nu toe niet bekend, dit dient verder bestudeerd te worden.

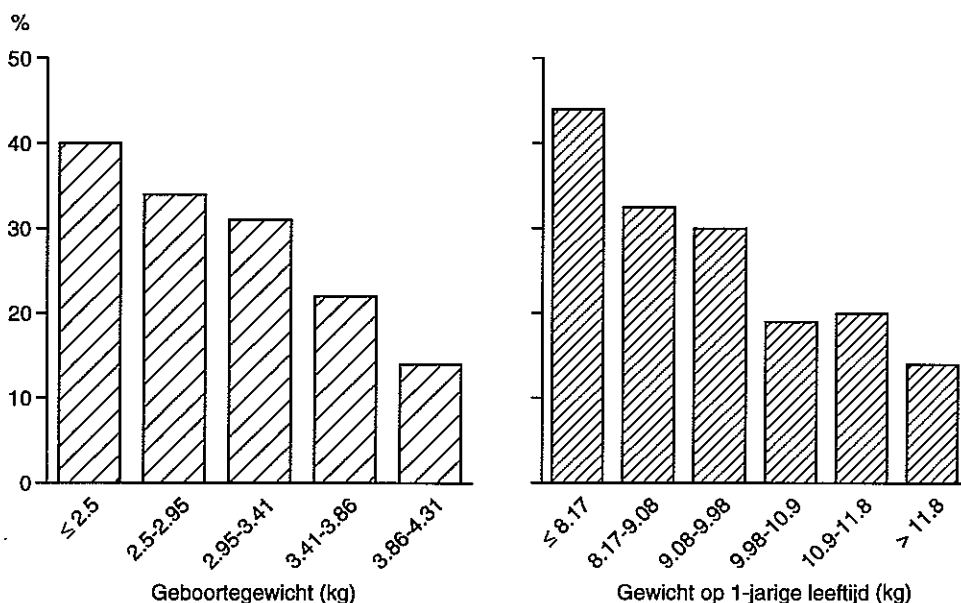
Inmiddels zijn verschillende studies gepubliceerd over het verband tussen de bloeddruk op de kinderleeftijd en het geboortegewicht¹¹². In sommige studies - één is vanuit de Rotterdamse afdeling epidemiologie - werd een verband aangetoond¹¹³, in andere niet¹¹⁴. De verschillen in bloeddruk - gerelateerd aan het geboortegewicht - zijn op de kinderleeftijd klein, doch nemen op latere leeftijd toe. Een toeneming van het geboortegewicht met 1 kg leidt tot een daling van de systolische bloeddruk op de kinderleeftijd van 1-2 mm Hg, op latere leeftijd neemt dit toe tot 5 mm Hg^{111,112} (figuur 11). Dit lijkt weinig, doch zoals Barker opmerkt¹¹² een vermindering van de hoeveelheid zout in de dagelijkse voeding van ca 6 gram tot ca 2.5 gram leidt tot een daling van de systolische bloeddruk van 2 mm Hg¹¹⁵.



Figuur 11 Deze figuur geeft een samenvatting van de studies naar de relatie tussen systolische bloeddruk en geboortegewicht op verschillende leeftijden. Toeneming van het geboortegewicht met 1 kg leidt tot een geleidelijk verder dalende systolische bloeddruk van 1-2 mm tot 5 mm Hg (naar gegevens van Barker, *Current Obst. Gynaec.* 1993; 3: 200-206)

Het is voorsnog niet duidelijk hoe een groeivertraging voor de geboorte en in het eerste levensjaar op oudere leeftijd kan leiden tot verhoogde bloeddruk en hart- en vaatziekten. We bespraken eerder dat ratten - door een eiwitarme voeding voor de geboorte - op latere leeftijd een verhoogde bloeddruk hebben⁵². Het is denkbaar dat tijdens een kritieke periode van groei blijvende afwijkingen in de wand van bloedvaten ontstaan, die later tot ziekte leiden.

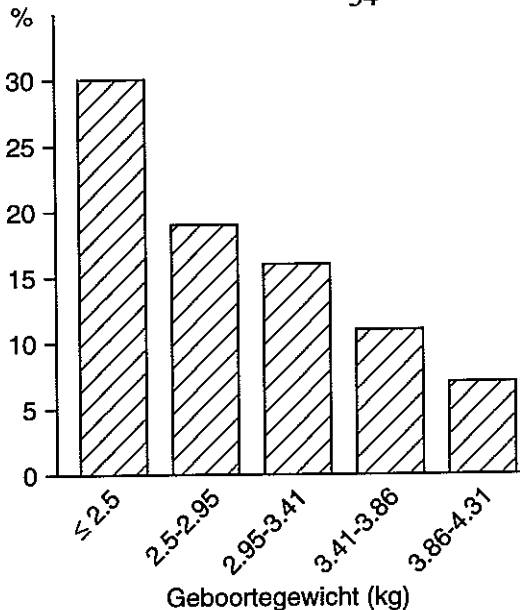
Bijzonder belangwekkend zijn de bevindingen van Barker en medewerkers wat betreft diabetes mellitus, suikerziekte. Het gaat hierbij om de zogenoemde type 2 diabetes, de ouderdagdiabetes. In het district Hertfordshire werd bij 64 jaar oude mannen een duidelijk verband gevonden tussen verminderde glucose tolerantie of diabetes en het geboortegewicht, alsook het gewicht op 1-jarige leeftijd¹¹⁶(figuur 12). Bij een andere studie in het district Preston werden dezelfde resultaten gevonden¹¹⁷.



Figuur 12 Percentage mannen (leeftijd 64 jaar) met een verminderde glucose tolerantie (bloedsuikergehalte ≥ 7.8 mmol/L na een glucosebelasting) in relatie tot hun geboortegewicht en gewicht op 1-jarige leeftijd (naar gegevens van Hales en medewerkers¹¹⁶)

We noemden eerder de experimenten bij ratten, waar na ondervoeding voor de geboorte of kort na de geboorte een verminderd aantal insuline-producerende beta-cellen in de eilandjes van Langerhans werd gevonden en ook de insulineafgifte na een stijging van het bloedsuikergehalte blijvend beperkt was^{54,55}.

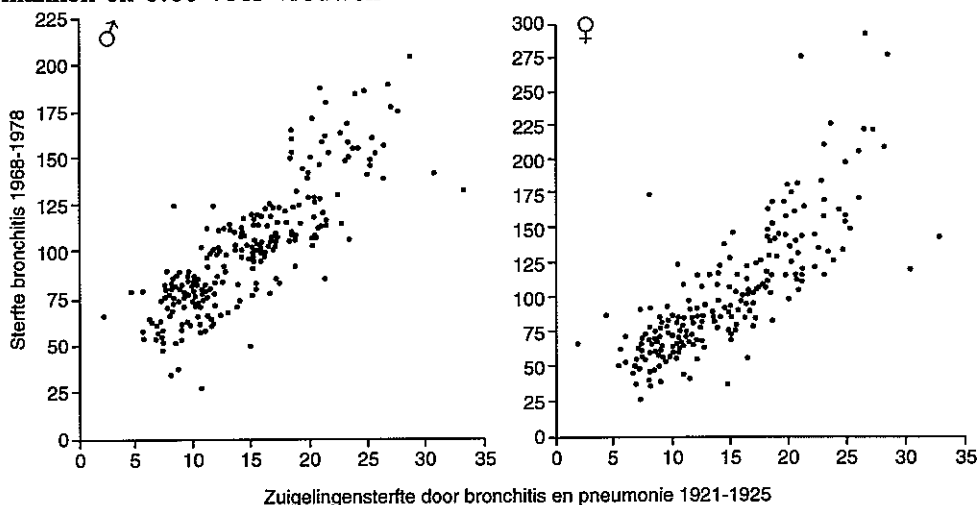
Bij de mens is bij de pasgeborene met groeivertraging in utero een verminderd aantal beta-cellen in de eilandjes van Langerhans aangetoond¹¹⁸. Het is nu mogelijk voorstadia van insuline, pro-insulines in het bloed te meten. Verhoogde concentraties zijn een maat voor een dysfunctie van de beta-cellen. Bij de 64-jarige mannen in de Hertfordshire-studie was de concentratie van een bepaald type pro-insuline in het bloed hoger bij een lager gewicht op 1-jarige leeftijd¹¹⁶. Bij een recente studie bij 7-jaar oude kinderen werd een verhoogde pro-insuline concentratie in het bloed gevonden bij een kleinere lengte bij de geboorte¹¹⁹. Het zg insuline resistentie syndroom - verminderde glucose tolerantie of diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidaemie - werd in de Hertfordshire-studie gevonden bij 30% van de mannen met een geboortegewicht van 2.5 kg of minder, tegenover 6% met een geboortegewicht van 3.8-4.3 kg¹²⁰ (figuur 13).



Figuur 13 Percentage van 64-jarige mannen met syndroom X (type 2 diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidaemie) in relatie tot hun geboortegewicht (naar gegevens van Barker en medewerkers¹²⁰)

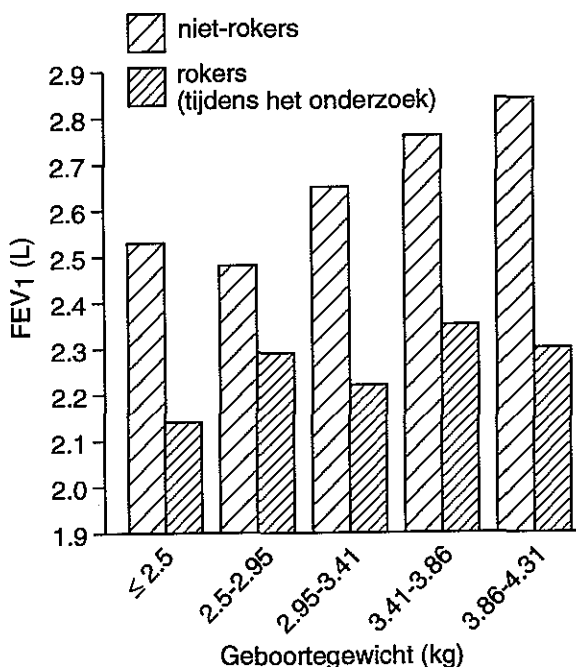
Hales en Barker veronderstellen dat bij groeivertraging voor de geboorte er een verhoogd risico is voor het ontstaan van diabetes mellitus op latere leeftijd. Zolang het ouder wordende individu mager (relatief ondervoed) blijft, is de glucose stofwisseling aangepast. Bij een verandering naar overvoeding (met overgewicht) ontstaat er een relatief tekort aan insuline of een resistentie voor insuline en krijgt de persoon diabetes mellitus¹²¹. Dit verklaart de hoge prevalentie van type 2 diabetes mellitus bij bewoners van eilanden in de Stille Oceaan, na de komst van de Amerikanen in 1944 in de strijd tegen Japan; bij de oorspronkelijke bewoners van Australië, de aboriginen; bij Noordamerikaanse indianen en bij de immigranten vanuit India en Pakistan in het Verenigd Koninkrijk en vanuit Ethiopië in Israël¹²². Bij verschillende van deze bevolkingsgroepen is de prevalentie van type 2 diabetes mellitus 30% of meer. Bij deze bevolkingsgroepen was tientallen jaren geleden sprake van een hoog percentage pasgeborenen met laag geboortegewicht en op latere leeftijd een vrij plotselinge overgang naar Westerse voedingsgewoonten - met een hoge opname van vet en koolhydraten - en het ontstaan van overgewicht. Wanneer deze theorie juist is, zou geleidelijk met het toenemen van het geboortegewicht - met andere woorden het opheffen van de groeivertraging voor de geboorte - de prevalentie van type 2 diabetes mellitus op latere leeftijd moeten afnemen. Hiervoor zijn nu inderdaad de eerste aanwijzingen beschikbaar¹²³.

De gestandaardiseerde sterftcijfers voor chronische bronchitis in 212 districten van Engeland en Wales van mannen en vrouwen in de leeftijd van 35-74 jaar gedurende de periode 1968-76 correleren sterk met de sterfte van zuigelingen door bronchitis en longontsteking in dezelfde gebieden in de periode 1921-25 (figuur 14). De correlatiecoëfficiënten zijn 0.84 voor mannen en 0.80 voor vrouwen^{124,125}



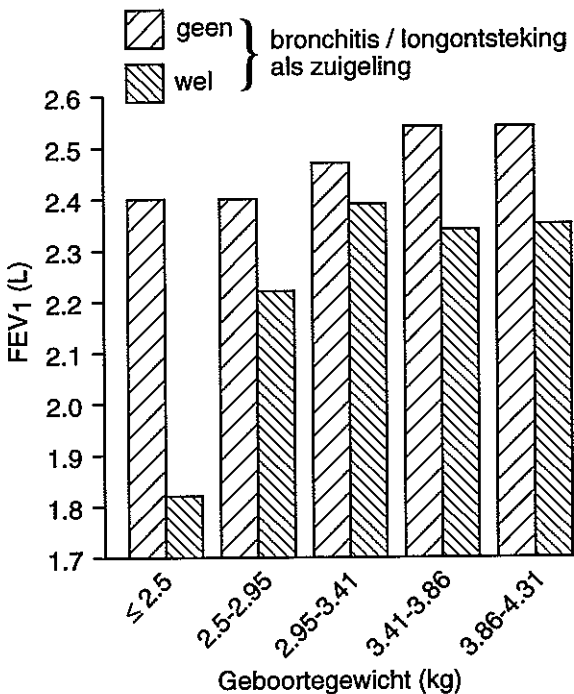
Figuur 14 De relatie tussen de sterfte van zuigelingen door bronchitis en pneumonie (1921-1925) en de gestandaardiseerde sterftcijfers voor chronische bronchitis van mannen en vrouwen op de leeftijd van 35-74 jaar (1968-1976) in dezelfde districten in Engeland en Wales. De correlatie-coëfficiënten zijn voor mannen 0.84 en vrouwen 0.80 (naar gegevens van Barker en Osmond¹²⁵)

Ook hier blijkt een duidelijk verband tussen sterfte door chronische bronchitis op oudere leeftijd en geboortegewicht en gewicht op 1-jarige leeftijd^{124,126}. De longfunctie bij 59-70 jarige mannen (het maximale één seconde uitademingsvolume, FEV1) is sterk gecorreleerd met geboortegewicht, een lagere waarde bij een lager geboortegewicht. Er was een bijkomend effect van roken¹²⁶ (figuur 15). Er was geen relatie met het gewicht op 1-jarige leeftijd, hetgeen een verband met de intra-uteriene groei suggereert. Wel bleek de zg vitale capaciteit (maximale uitademingsvolume, FVC) een verband te hebben met het gewicht op 1-jarige leeftijd. De groei (celdeling) van de luchtwegen vindt grotendeels voor de geboorte plaats, de groei (celdeling) van de luchtblaasjes (alveolen) grotendeels na de geboorte, doch in de eerste twee levensjaren. Daarna is er vooral groei in celvolume^{53,127}. In follow-up studies van kinderen met een laag geboortegewicht was resp. op de leeftijd van 7 jaar en 5-11 jaar het "één seconde uitademingsvolume" geassocieerd met het geboortegewicht¹²⁸.



Figuur 15 Het zg. maximale 1 seconde uitademingsvolume (FEV₁; liter) bij mannen in de leeftijd van 59-70 jaar (gecorrigeerd voor leeftijd en lengte) in relatie tot hun geboortegewicht (rokers en niet-rokers) (naar gegevens van Barker en medewerkers¹²⁶)

Er blijkt ook een blijvend effect van luchtweginfecties op jonge leeftijd op de longfunctie op latere leeftijd te zijn. In de Hertfordshire studie was bij 59-67 jarige mannen zowel het "één seconde maximale uitademingsvolume" als het "maximale uitademingsvolume" gerelateerd aan zowel geboortegewicht als het doormaken van bronchitis of longontsteking op de zuigelingenleeftijd¹²⁹ (figuur 16). Het is zeer goed mogelijk dat infecties van de luchtwegen bij jonge kinderen een relatie hebben met de groei van de luchtwegen voor de geboorte.



Figuur 16 Het zg. maximale 1 seconde uitademingsvolume (FEV₁; liter) bij mannen in de leeftijd van 59-67 jaar (gecorrigeerd voor leeftijd en lengte) in relatie tot hun geboortegewicht en het al of niet doormaken van bronchitis/longontsteking als zuigeling (naar gegevens van Barker en medewerkers¹²⁶)

De talrijke studies van Barker en medewerkers leiden alle tot dezelfde conclusie: er is een verband tussen de groei voor de geboorte en de eerste jaren na de geboorte - we hebben dit eerder de "kritieke periode" genoemd - en ziekten op latere leeftijd. Het achterblijven in groei voor de geboorte en in de eerste levensjaren heeft vooral te maken met ondervoeding en infecties. Er is een duidelijk verband met de zuigelingensterfte, de sterfte in het eerste levensjaar. Deze is weer sterk bepaald door de algemene sociaal-economische omstandigheden van het milieu waarin het jonge kind opgroeit.

We zagen eerder dat in ons land Van Wieringen een verband legde tussen de zuigelingensterfte en de lengte van 19-jarigen die gekeurd werden voor de militaire dienst in de periode 1851-1975. Barker en medewerkers vinden een verband tussen de zuigelingensterfte in 1921-25 en de sterfte aan hart- en vaatziekten in de periode 1968-78. Is er ook een verband tussen lengte en sterftcijfers? Dit blijkt zo te zijn. De gemiddelde lengte van volwassenen in een groot aantal districten in Engeland en Wales was gerelateerd aan de sterftcijfers van hart- en vaatziekten en chronische bronchitis. Hoe groter de

lengte, hoe lager de sterftecijfers. Daarentegen bleken de sterftecijfers voor borst-, prosta- en ovariumkanker met de lengte toe te nemen¹³⁰.

De studies van Barker en medewerkers hebben uitsluitend betrekking op Engeland en Wales. De bevindingen moeten uiteraard elders nog worden bevestigd en er zijn al op vele plaatsen dergelijke studies begonnen. Onderzoek in Finland naar de relatie tussen sociaal-economische factoren op jonge leeftijd en de sterfte aan hart- en vaatziekten op latere leeftijd kon de theorie van Barker slechts gedeeltelijk steunen¹³¹. Een studie in Zweden kon geen verband leggen tussen laag geboortegewicht en hart- en vaatziekten op latere leeftijd¹³². In een andere Zweedse studie, waarbij tweeling-paren werden vervolgd, bleek de kleinste van een tweelingpaar een iets groter risico voor hart- en vaatziekten op latere leeftijd te hebben¹³³. Bij de interpretatie van de resultaten van zulke studies is het van belang te bedenken dat Barker en medewerkers een verband leggen tussen groeivertraging op jonge leeftijd en ziekten op latere leeftijd. Kinderen met laag geboortegewicht - waaronder tweelingen - zijn niet altijd achtergebleven in groei en kunnen na de geboorte normaal verder groeien. Er is inmiddels van epidemiologische kant stevige kritiek gekomen op de hypothese van Barker¹³⁴. Men stelt hierbij dat onvoldoende rekening is gehouden met een voortduren van de slechte sociaal-economische factoren; deze hebben niet alleen tijdens de eerste levensjaren geleid tot een hoge zuigelingensterfte en een groeiremming voor de geboorte en in het eerste levensjaar, doch hebben ook daarna een rol gespeeld bij het ontstaan van ziekten als hart- en vaatziekten. Barker en medewerkers menen dat ze met deze factoren voldoende rekening hebben gehouden; bovendien blijkt de relatie van de groeiremming in de eerste levensjaren specifiek voor bepaalde later optredende ziekten. Het lijkt mij waarschijnlijk dat beide opvattingen gelijk zullen krijgen. Barker heeft de aandacht gevraagd voor het belang van omgevingsfactoren in de eerste levensjaren; bij het ontstaan van ziekten op latere leeftijd zullen ook tijdens het verdere leven omgevingsfactoren ("life-style" factoren) een rol spelen¹³⁵.

Zoals altijd blijken "nieuwe" bevindingen eerder te zijn beschreven. Forsdahl vond in 1977 in Noorwegen een positieve correlatie tussen de zuigelingensterfte en de sterfte door hart- en vaatziekten op latere leeftijd¹³⁶. In 1982 werd een verband gelegd tussen de zuigelingensterfte in 1917-21 (in het bijzonder de sterfte aan diarree) in de Verenigde Staten en de sterfte aan hart- en vaatziekten bij volwassenen 40-44 resp. 50-54 jaar later¹³⁷. In dit artikel wordt verwezen naar publicaties in 1934 en 1956, waarin de hypothese wordt gesteld dat ziekten op de zuigelingenleeftijd een verhoogd risico geven voor ziekten op latere leeftijd.

De studies van Barker en medewerkers laten zien dat het belangrijk is medische gegevens van mensen lang te bewaren! Ze laten ook opnieuw zien dat sociaal-economische omstandigheden van grote betekenis zijn bij de groei

en ontwikkeling van kinderen, en deze omstandigheden kunnen voor kinderen zeer verschillend zijn. De studies tonen het belang van epidemiologisch multidisciplinair onderzoek in de moderne geneeskunde.

Het belang van de eerste levensjaren

Een poging tot synthese. Wat betekent het voor ons dagelijks werk?

Verder onderzoek: een prospectieve epidemiologische studie

Er bestaat geen twijfel over dat er bij mens en dier "kritieke perioden" in de groei en ontwikkeling zijn. Dit zijn perioden waarin de grootste groeisnelheid optreedt. Bij de mens gaat het om de intra-uteriene periode en de eerste jaren na de geboorte. Groeivertraging - meestal door ondervoeding en infecties - tijdens een kritieke periode heeft blijvende gevolgen voor het latere leven. Bij de mens zien we gevolgen voor het tijdstip waarop de puberteitsontwikkeling begint en voor de uiteindelijke lengte. Er zijn sterke aanwijzingen voor stoornissen in de functie van organen en orgaansystemen op latere leeftijd en recent hebben Barker en medewerkers gewezen op het verband met verschillende ziekten op latere leeftijd. In hoeverre ook de intellectuele ontwikkeling op langere termijn wordt beïnvloed, is minder duidelijk; hiervoor zijn vooral aanwijzingen in studies in ontwikkelingslanden, waar de periode met ondervoeding en infecties op jonge leeftijd veelal langdurig is.

De kinderpsychiaters weten al lange tijd dat de moeder-kind relatie in de eerste levensjaren van groot belang is voor de psychische ontwikkeling van het kind. In de 50er en 60er jaren hebben onderzoekers als Bowlby, Spitz en Erikson gewezen op de blijvende gevolgen van de emotionele en relationele ontwikkeling van het kind, wanneer er ernstige stoornissen in de vroege moeder-kind relatie optreden¹³⁸. Er zijn goede aanwijzingen dat de prognose van ernstige gedragsstoornissen en ontwikkelingspsychopathie in belangrijke mate wordt bepaald door de leeftijd waarop de gedragsstoornissen het eerst duidelijk worden. Ontstaan de stoornissen al in de eerste levensjaren, dan is de prognose ongunstiger dan wanneer ze op latere leeftijd, bijvoorbeeld in de puberteit, het eerst optreden. Het lijkt waarschijnlijk, dat ook voor de psychische ontwikkeling van het kind een "kritieke periode" bestaat, en deze lijkt samen te vallen met de kritieke periode voor de lichamelijke ontwikkeling, de eerste levensjaren¹³⁹.

Alle studies wijzen op het belang van de intra-uteriene periode en de eerste jaren na de geboorte voor het latere leven van de mens. Verloskunde en kindergeneeskunde zijn daardoor met elkaar verbonden. Dat de afdeling Obstetrie sinds kort in het Sophia Kinderziekenhuis is gehuisvest, betekent voor mij de vervulling van een ideaal, dat mij dertig jaar geleden al voor ogen stond. Er is nu een optimale situatie ontstaan voor gezamenlijk onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg.

Veel onderzoek is nog nodig, doch intussen kunnen we gebruik maken van de kennis die we hebben en deze toepassen in ons dagelijks handelen. De algemene preventieve zorg voor moeder en kind moet een zwaartepunt in de gezondheidszorg zijn. In ons land - en andere Westerse landen - is de preventieve zorg tijdens de prenatale periode, rond de geboorte en in het eerste levensjaar in het algemeen goed geregeld. In grote delen van de wereld is dit niet het geval. Terecht leggen de Wereldgezondheidsorganisatie, Unicef en andere hulporganisaties als de "Save the Children Alliance", de nadruk op "primary health care" in de ontwikkelingslanden. Goed onderwijs voor aanstaande moeders, adviezen op het gebied van voeding, verbetering van de algemene hygiëne - schoon water, riolering - vaccinatie etc. zijn hierbij van belang, naast uiteraard goede preventieve zorg voor, tijdens en na de geboorte. Het belang van goede "primary health care" wordt nu ook in de meeste ontwikkelingslanden zelf gezien, en men is bereid de beperkte financiële middelen hiervoor in te zetten¹⁴¹.

Wanneer de theorie van de "kritieke perioden" juist is, en alles wijst daarop, moeten de resultaten van betere preventieve zorg voor moeder en kind - sinds enkele tientallen jaren in de Westerse landen en meer recent in vele ontwikkelingslanden - zichtbaar worden. Dit lijkt ook het geval te zijn. De zuigelingensterfte en de moederlijke sterfte zijn in vele ontwikkelingslanden aanzienlijk gedaald. De vaccinatieprogramma's zijn succesvol. De "secular trend" - het langer worden van kinderen en volwassenen, en het eerder beginnen van de puberteitsontwikkeling - is volop zichtbaar in de ontwikkelingslanden en gaat ook in de geïndustrialiseerde landen nog steeds door. De ziekte- en sterftcijfers van chronische bronchitis en hart- en vaatziekten zijn in de Westerse landen sinds enige tijd aan het dalen en dit zou onder meer het gevolg kunnen zijn van de betere preventieve zorg voor moeder en kind na de tweede wereldoorlog.

Het is mogelijk gebleken de schadelijke effecten van ondervoeding in de eerste levensjaren te beperken. Interventieprogramma's moeten wel op jonge leeftijd - in de eerste twee levensjaren - plaatsvinden. In een bekende studie op Jamaica kon bij 9-24 maanden oude kinderen met ernstige achterstand in groei en mentale ontwikkeling een vrijwel totale inhaalgroei - ook van de mentale ontwikkeling - verkregen worden tijdens een interventieprogramma met extra voeding en psychosociale stimulering (veel aandacht voor de kinderen tijdens speltherapie)¹⁴². Anaemie (bloedarmoede) door ijzergebrek tijdens de eerste levensjaren kan de mentale ontwikkeling ongunstig beïnvloeden. In een studie in de Verenigde Staten resulteerde behandeling van kinderen met ijzergebreksanaemie - in de leeftijdsperiode van 12-23 maanden - in een stijging van de "psychomotor development index" (een maat voor de mentale ontwikkeling) van ca 10 punten¹⁴³.

Speciale aandacht verdient de voeding van de kleine te vroeg geboren

kinderen. Ruim 5% van alle pasgeborenen in de Westerse landen - ook in ons land - heeft een geboortegewicht van minder dan 2500 gram, en een deel hiervan heeft een gewicht van minder dan 1500 gram. Een belangrijk deel van de normale 40 zwangerschapsweken - zulke kinderen zijn 10 à 14 weken te vroeg geboren - brengen deze kinderen door in de couveuse. Voorkomen moet worden dat ze buiten de baarmoeder een groeiachterstand oplopen. We weten nog niet wat de juiste voeding voor deze kinderen is. Veel onderzoek wordt verricht, sinds jaren ook in het Sophia Kinderziekenhuis.

Vrijwel al het onderzoek dat de laatste jaren bij de mens op het gebied van de "kritieke perioden" is verricht, betreft retrospectief onderzoek. Er is grote behoefte aan prospectief epidemiologisch onderzoek. Het lijkt me dat voor een dergelijk groot longitudinaal onderzoek in Rotterdam de ideale infrastructuur aanwezig. Er is een uitstekend functionerende afdeling Jeugdzorg van de Gemeentelijke Gezondheidsdienst; binnen de faculteit Geneeskunde en het Academisch Ziekenhuis is er alle expertise bij de afdelingen epidemiologie, klinische genetica en de afdelingen in het Sophia Kinderziekenhuis inclusief de Verloskunde. Een groot cohort pasgeborenen zou gedurende vele jaren moeten worden gevolgd. Naast het bekende ouderen-onderzoek in Ommoord, zou Rotterdam met een jongeren-onderzoek moeten starten. Een dergelijk prospectief onderzoek zal antwoord kunnen geven op vele vragen die er thans nog zijn over de "kritieke perioden" en de invloed in het verdere leven. Het is een prachtig model om het oude "nature-nurture" probleem/met behulp van nieuwe kennis te onderzoeken.

Onze voorouders hebben - zonder te beschikken over de huidige kennis - aangevoeld hoe belangrijk de vroege jeugd voor het latere leven is. In verschillende talen zijn er gezegden die dit laten zien. In de Engelse taal is er het beroemde citaat van Wordsworth "the child is father of the man"¹⁴⁰, de Duitse taal kent "wie die Jugend, so das Alter" en in de Nederlandse taal vond ik het oude gezegde "wat Jantje is, zal Jan worden". Het leek me een goede gedachte dat als titel voor dit afscheidscollege te gebruiken.

Persoonlijk woord

Ik zou dit afscheidscollege graag met een persoonlijk woord willen afsluiten. Aan het einde van mijn officiële loopbaan gekomen denk ik met gevoelens van grote dankbaarheid aan al diegenen die het mogelijk hebben gemaakt dat ik zoveel heb kunnen bereiken.

Allereerst denk ik aan mijn ouders en mijn zuster, het gezin waarin ik ben opgegroeid. Mijn ouders gaven mijn zuster en mij niet alleen de erfelijke aanleg, ze hebben op hun wijze alles gedaan om ons de mogelijkheden te bieden voor een optimale ontwikkeling. Mijn vader heeft mijn eerste Rotter-

damse jaren mogen meemaken. Mijn moeder - bijna 95 jaar oud - is niet in staat vanmiddag hier te zijn; ik weet dat ze in gedachten bij ons is.

Ik denk aan mijn leermeesters gedurende zovele jaren, op het Praedinius gymnasium en de Medische Faculteit te Groningen; mijn leermeesters Jonxis te Groningen en Crigler te Boston; mijn collega's hoogleraren in en buiten Rotterdam. Eén van hen wil ik noemen: Querido, die in alle opzichten ook mijn leermeester is geweest.

Ik denk aan al mijn medewerkers, eerst in Groningen en Boston, na 1967 in Rotterdam; ik dank hen voor de vriendschap en loyale samenwerking, de goede sfeer tijdens het werk. In het bijzonder zou ik hier willen noemen mijn vriend en medewerker Degenhart, die samen met mij naar Rotterdam kwam in 1967. Als hoofd van het research laboratorium heeft hij tot vandaag de dag zeer veel onderzoek binnen de afdeling kindergeneeskunde gestimuleerd en begeleid.

Ik denk aan mijn leerlingen, promovendi, arts-assistenten en studenten. Ruim dertig promovendi heb ik mogen begeleiden, ruim honderd kinderartsen heb ik mogen opleiden, duizenden studenten heb ik in de college-banken gehad en als co-assistent iets van de klinische kindergeneeskunde mogen meegeven. Vele tientallen buitenlandse kinderartsen hebben een kortere of langere tijd in onze afdeling doorgebracht. Zij kwamen uit Indonesië, Thailand, Tanzania, Egypte, Turkije, Polen, Portugal, Hongarije en vele andere landen. Door onze kennis en ervaring aan hen over te dragen hebben wij een kleine bijdrage kunnen leveren aan de gezondheidszorg voor kinderen in die landen. Kinderartsen in deze wereld vormen één grote familie.

Ik heb veel van mijn leerlingen geleerd. Ook de leermeester blijft altijd leerling.

Bijzonder dankbaar ben ik mijn directe collega's-proximi in de kinderheeskunde, kinderpsychiatrie en verloskunde, eerst Vervat, de Levita en mevrouw Sanders-Woudstra, later Molenaar, Verhulst en Wallenburg. Het ideaal de vakgebieden kindergeneeskunde, kinderheeskunde, kinderpsychiatrie, verloskunde en alle andere specialismen gericht op kinderen onder één dak bijeen te brengen en op die wijze onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg te integreren, is gerealiseerd. Met de komst van de afdeling Obstetrie naar het Sophia Kinderziekenhuis is een unieke situatie ontstaan, die optimale mogelijkheden voor de toekomst biedt.

Ik denk aan de opeenvolgende Colleges van Bestuur van de Erasmus Universiteit, Besturen en directies (tegenwoordig Raad van Toezicht en Raad van Bestuur) van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam en hun stafmedewerkers. In het bijzonder denk ik aan het Bestuur en de directie van het oude Sophia Kinderziekenhuis - voor de fusie met het Dijkzigt ziekenhuis in 1972 - en het Bestuur van de Sophia Stichtingen. Zonder anderen tekort te willen doen,

noem ik de namen van de drie opeenvolgende voorzitters van de Sophia Stichting voor Wetenschappelijk onderzoek: Van Stolk, Thissen en Rinnooy Kan. Ik ben hen dankbaar voor de voortdurende steun en vriendschap. De Sophia Stichting heeft in zeer belangrijke mate bijgedragen aan het niveau van wetenschappelijk onderzoek dat we in het Sophia Kinderziekenhuis hebben bereikt.

Het werkklimaat in Rotterdam was creatief, stimulerend en collegiaal. Ik ben in de loop der jaren Rotterdam trouw gebleven en ben niet bezweken voor aanbiedingen van elders. Ik heb er nimmer spijt van gehad. Het is een voorrecht geweest deze Universiteit en dit Academisch Ziekenhuis te hebben mogen dienen.

Ik denk aan mijn opeenvolgende secretaresses, in het bijzonder mijn huidige secretaresse, mevrouw Johnson-Hoekzema, mijn administrateur-beheerder gedurende vele jaren en haar medewerkster, de dames de Vogel-Augustijn en Visser-Vermeer. Ik ben hen zeer erkentelijk voor een goede samenwerking.

Ik denk vandaag ook aan mijn twee zoons, die in hun jonge jaren zo vaak op belangrijke momenten hun vader moesten missen. Ik weet dat ze het nu begrijpen en het mij hebben vergeven. Het zijn desondanks voortreffelijke kerels geworden, die hun eigen plaats in de samenleving hebben gevonden. En bovenal denk ik aan mijn lieve echtgenote, meer dan 35 jaar mijn steun en toeverlaat in goede en minder goede tijden. Zij was een baken op de kust en een rots in de branding. Zonder haar was het niet mogelijk geweest.

Het was een voorrecht in de tweede helft van deze eeuw te mogen studeren en werken. Het is een tijd geweest van fascinerende ontwikkelingen in de geneeskunde en gezondheidszorg. Ik heb ervan genoten. De komende vijftig jaar zal minstens even belangrijke ontdekkingen brengen. "In het verleden ligt het heden, in het nu wat komen zal". De goede oude tijd is de tijd toen men met jonge ogen de wereld inkeek. Er zijn gelukkig telkens weer opnieuw jonge ogen die deze wereld inkijken met de beste verwachtingen. Ook vandaag de dag zie ik om me heen voortreffelijke jonge mensen. Ik laat hen - en in het bijzonder mijn opvolger - vol vertrouwen aan het roer.

I am deeply thankful to all my friends and colleagues from abroad, who have come to Rotterdam for my farewell - for the symposium yesterday and today - and who have been listening this afternoon to my lecture in the Dutch language. I hope they could more or less understand it by reading the English summary.

Ik ben u allen zeer erkentelijk dat u vanmiddag bent gekomen om naar me te luisteren. Ik heb gezegd.

NOTEN

De omslagfoto werd in het begin van de 70-er jaren gemaakt door de heer N. Kempers, toenmalig hoofd van de Audio Visuele Dienst in het Sophia Kinderziekenhuis. De foto heeft sindsdien in mijn werkkamer gehangen.

Ik dank mijn secretaresse mevr. Johnson-Hoekzema voor haar uitstekende hulp bij het bewerken van dit afscheidscollege. De heer J. van Dijk van het Audio Visueel Centrum EUR/AZR verzorgde op zeer goede wijze de figuren en dia's.

I am very thankful to Dr. Widdowson, Dr. Barker, Dr. van Wieringen and Dr. Winick for giving the permission to use their data for the figures.

1. Het onderzoek over antibiotica begint al in de vorige eeuw, toen Pasteur en medewerkers in 1877 de waarneming deden dat miltvuurbacteriën in steriele urine uitstekend groeiden, doch zich niet meer vermenigvuldigden wanneer de urine met bepaalde bacteriën was geïnfecteerd. Zij noemden toen reeds de mogelijkheid gebruik te maken van deze "antibiose" bij de behandeling van patienten met infecties. In 1928 deed Fleming zijn inmiddels beroemde waarneming, die hij een jaar later in de *British Journal of Experimental Pathology* (1929; 10: 226-236) publiceerde. Fleming zag dat in een met *Staphylococcus aureus* geënte kweekplaat de bacteriën verdwenen rond verontreinigingen met de schimmel *penicillium*. Fleming dacht dat zijn vinding van belang kon zijn voor een betere isolering van bacteriën op kweekplaten. In 1941 toonden de Engelse onderzoekers Florey en Chain aan dat penicilline een therapeutisch effect had. Het probleem was hoe penicilline in grotere hoeveelheden te vervaardigen. De sterke behoefte aan het geneesmiddel in de 2e wereldoorlog leidde tot een samenwerking tussen de overheid en de farmaceutische industrie in de Verenigde Staten, waaraan Florey en Chain medewerkten.
2. In de meeste landen zijn bepaalde typen van *Staphylococcus aureus* nu resistent geworden tegen alle antibiotica, behalve vancomycine. Nederland en de Scandinavische landen hebben in dit opzicht nog weinig problemen, doch grote waakzaamheid is geboden. In de ziekenhuizen in ons land zijn speciale maatregelen genomen de verspreiding van deze multiresistente bacteriën tegen te gaan.
3. Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (NY) 1940; 43: 223.
4. De "lecture syllabus" van James C. Gamble welke in 1950 bij Harvard University Press verscheen was een standaardwerk (*Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of extra cellular fluid*). Ik heb het boekje met de beroemde diagrammen (charts noemde Gamble ze) gespeld; het is nog steeds een dierbaar bezit in mijn bibliotheek. Toen ik in 1960/61 werkzaam was in het Children's Hospital te Boston (USA) waar Gamble vele jaren had gewerkt (hij overleed in 1959), passeerde ik vrijwel dagelijks zijn portret dat in zijn oude laboratorium hangt, naast dat van Blackfan. Gamble was een legendarische man. Er waren veel verhalen over hem in omloop. Tijdens zijn colleges voor de medische studenten van Harvard Medical School dronk hij altijd een groot glas water. Hij nam telkens een slokje en aan het eind van het college was het glas leeg. Het verhaal ging dat toen zijn zoon James Gamble Jr. als student een college van zijn vader volgde, hij met zijn vrienden als grapje het glas met pure gin vulde. Gamble Sr. gaf geen krimp en vervolgde onverstoord zijn college. Aan het einde werd het glas met een toast naar de studenten onder applaus geledigd. Wel moest hij daarna de rest van de dag zijn "roes" uitslapen. Toen ik in 1956 assistent werd in Groningen bij Professor Jonxis was de intraveneuze vochttoediening bij kinderen met ernstige

diarree net begonnen. De kleine naaldjes die we nu hebben waren toen niet beschikbaar en het was meestal nodig venasectie te verrichten teneinde toegang te krijgen voor het infuus. Wij deden deze venasecties zelf.

Na 1967 kwamen vanuit de ontwikkelingslanden (Bangladesh) de gunstige resultaten van de orale toediening van water, glucose en zouten bij patienten met ernstige uitdroging door diarree (oral rehydration solutions, ORS). Het gunstige effect berust op het feit dat glucose de absorptie van natrium en water bevordert. Zie voor een uitstekend overzichtsartikel: Greenough WB. Oral rehydration therapy: an epithelial transport success story. Arch. Dis. Child. 1989; 64: 419-422.

5. Wanneer de vader voor de Rhesus bloedgroep positief is en de moeder negatief, kan het kind positief zijn. Tijdens de zwangerschap, doch vooral tijdens de bevalling, komen rode bloedlichaampjes van het kind in de bloedbaan van de moeder. De moeder maakt dan antistoffen tegen de Rhesus-factor die tot bloedafbraak bij het kind leiden. De problemen treden in het algemeen pas bij het tweede kind op.

6. De wisseltransfusie werd voor het eerst verricht door Louis K. Diamond in het Children's Hospital in Boston in 1951. (Diamond LK, Allen Jr FH, Thomas Jr WO. N. Engl. J. Med. 1951; 244: 39-49). Later - voor de fothotherapie werd beschreven - werd de wisseltransfusie ook frequent toegepast bij hyperbilirubinaemie zonder bloedgroepantagonisme bij de te vroeg geborene. In het Sophia Kinderziekenhuis werd in de 70er jaren bij elke honderdste wisseltransfusie getraceerd.

Aan de wisseltransfusie is voor mij een zeer persoonlijke herinnering verbonden. Toen ik op 1 januari 1956 als arts-assistent mijn opleiding begon in de Groningse kinderkliniek, stelde mijn leermeester Jonxis mij direct in de gelegenheid deel te nemen aan het lopende onderzoek over foetaal haemoglobine. Jonxis had al lange tijd op het gebied van foetaal haemoglobine gewerkt, hij was zelf in 1935 hierop gepromoveerd (Jonxis JHP. Over het voorkomen van meerdere haemoglobinesoorten bij kinderen. Proefschrift Groningen 1935). Mijn directe begeleider was de farmaceut en biochemicus Titus H.J. Huisman, een begenadigd onderzoeker. Hij leerde mij het laboratorium- en dierexperimenteel onderzoek. Het was een fascinerende tijd. Het onderzoek van de abnormale haemoglobines was het begin van het biochemisch onderzoek van erfelijke ziekten. Huisman vertrok enkele jaren later naar de Verenigde Staten, waar hij hoogleraar werd in Augusta (Georgia). Hij werd een der meest succesvolle en bekende onderzoekers op het gebied van haemoglobines en is tot vandaag de dag zeer actief werkzaam. De rode bloedkleurstof bij de foetus en de pasgeborene bestaat overwegend uit een bijzondere soort, het foetaal haemoglobine, dat in de eerste maanden na de geboorte geleidelijk wordt vervangen door het volwassen haemoglobine. Eind 50er jaren werd onderzoek gedaan over de betekenis van foetaal haemoglobine. Er was veel discussie over de vraag of foetaal haemoglobine nog na de geboorte werd aangemaakt. Ik begon met het bepalen van kleine hoeveelheden foetaal haemoglobine in het bloed. Het was mijn eerste publicatie (Jonxis JHP, Visser HKA. Determination of low percentages of fetal haemoglobin in the blood of normal children. Am. J. Dis. Child. 1956; 92: 588-591). Vervolgens werd bij kinderen met erythroblastosis foetalis door Rhesusantagonisme na wisseltransfusie met bloed van volwassen donoren gekeken of foetaal haemoglobine in de bloedsomloop terugkwam. Bij pasgeboren geiten werd de aanmaak van foetaal haemoglobine na wisseltransfusies met bloed van de moeder bestudeerd met radioactieve isotopen. (Visser HKA, Huisman THJ, Woldring MG. The postnatal synthesis of fetal hemoglobin I. Some studies in newborn goats using radioactive Fe⁵⁹ and glycine-2-C¹⁴. Blood 1957; 12: 1004-1010). Ik promoveerde in 1958 (Visser HKA. Onderzoekingen over de

aanmaak van foetaal haemoglobine na de geboorte. Proefschrift Groningen 1958, cum laude, promotor JHP Jonxis).

Tegenwoordig is het mogelijk met behulp van de zeer geavanceerde DNA-technieken de genetische regulatie van de haemoglobinesynthese - de overgang van foetaal naar volwassen haemoglobine - te onderzoeken. In de Rotterdamse faculteit geneeskunde doet Grosveld grensverleggend onderzoek op dit gebied.

7. * Finn R, Clarke CA et al. Experimental studies on the prevention of Rh-haemolytic disease. Brit. Med. J. 1961; I, 1486-1490.
* Clarke CA. Prevention of Rhesus iso-immunisation. Seminars in Hematology 1969; 6: 201-224.
8. GHI Bulletin, Staatstoezicht op de Volksgezondheid: Preventie van Rhesusimmunisatie ten gevolge van zwangerschap, juni 1970.
9. Het woord vaccinatie is afgeleid van vacca (koe). Edward Jenner deed in Engeland op 17 mei 1776 de eerste koepok-vaccinatie. In Nederland werd in Rotterdam in 1799 de eerste koepok-vaccinatie verricht. In 1871 stierven in Nederland 16.000 mensen aan pokken!
10. Ik begon mijn opleiding in de kindergeneeskunde in de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen per 1/1/56. De grote aantallen kinderen met verlammingen tijdens de poliomyelitis-epidemie van 1956/57 maakten een bijzondere indruk op me. De patiënten met verlammingen van de ademhalingsspieren lagen in de ijzeren long. Ik was overtuigd van het belang van vaccinatie.
11. In 1952 kwam het DKT-vaccin in Nederland beschikbaar, in 1957 werd het Rijksvaccinatieprogramma gestart. Naast het DKT-vaccin werd een afzonderlijk polio-vaccin (Salkvaccin) aangeboden. In 1962 werd het gecombineerd tot het DKTP-vaccin. Het rubella (rode hond) vaccin volgde in 1974 (voor 11-jarige meisjes), in 1976 kwam het mazelen-vaccin. In 1987 werden de vaccins tegen bof, mazelen en rubella gecombineerd tot BMR vaccin. In 1989 is - buiten het Rijksvaccinatieprogramma - landelijk gestart met immunisatie voor hepatitis-B. Daarvoor in aanmerking komende pasgeborenen krijgen na de geboorte een passieve immunisatie met immuunglobuline, later gevolgd door vaccinatie. Per 1 april 1993 is de vaccinatie tegen haemophilus influenzae type B in het Rijksprogramma opgenomen.
12. In 1872 werd de Wet op de Besmettelijke Ziekten ingevoerd. Kinderen werden niet tot de scholen toegelaten zonder pokkenbriefje. Velen in ons land waren tegen wettelijk verplichte vaccinatie wegens godsdienstige redenen. De verhitte discussie in ons land - tot en met de Tweede Kamer - over het al of niet verplicht vaccineren tegen pokken is fraai samengevat in de recent verschenen geschiedenis van de Gezondheidsraad (Rijger RBM. Met Raad en Daad. De geschiedenis van de Gezondheidsraad 1902-1985. Erasmus Publishing Rotterdam 1992). Mede door het optreden van postvaccinale encephalitis werd in 1928 de vaccinatieplicht beëindigd. De vaccinatiegraad daalde snel tot 20%. In 1939 werd de Inentingswet van kracht, waarbij ouders die vaccinatie weigerden, werden verplicht toelichting te geven op het Gemeentehuis. Deze Inentingswet werd eerst in 1975 beëindigd. Tot vandaag de dag blijft de discussie over eventuele vaccinatieplicht in Nederland doorgaan, vooral na de poliomyelitis epidemieën van 1971, 1978 en 1992/93. De tegenstanders van vaccinatieplicht zijn in de meerderheid. Dwang tot vaccinatie is praktisch niet uitvoerbaar. Zelf was ik lid van een Gezondheidsraadcommissie die ook adviseerde niet tot verplichting over te gaan (Advies inzake Poliomyelitis, Gezond

heidsraad 1982). Mevrouw Professor Dupuis en Professor Doek hadden in een minderheidsnota een andere mening en ik werd kort daarna uitgenodigd voor een televisiedebat met Professor Dupuis, dat uiterst geanimeerd verliep, doch onze standpunten niet bij elkaar bracht. Een goed overzicht van de religieuze bezwaren tegen vaccinatie geven Douma en Velema (Polio, afwachten of afweren. Ethisch Commentaar 5. Uitg. Bolland, Amsterdam 1979).

13. In de recente uitgave van Unicef (The State of the World's Children 1995) wordt als "goals for the year 2000" gesteld o.a. een 90% immunisatiegraad bij alle 1-jarigen en het uitroeien van poliomyelitis. Dit laatste wordt door de deskundigen moeilijk, doch haalbaar geacht (zie Wright PF et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1774-1779). De auteurs besluiten hun artikel met: "the eradication of poliomyelitis by the year 2000 would be a magnificent gift from the 20th century to future generations of children".
De Stichting Redt de Kinderen (lid van de internationale Save the Children Alliance) - waarvan ik al jaren bestuurslid ben - stelt zich ten doel via algemene gezondheidszorgprogramma's ook de vaccinatiegraad bij kinderen in ontwikkelingslanden te verbeteren. De Stichting werkt al meer dan 10 jaar met goede resultaten in het West-Afrikaanse land Burkina Faso.
14. Weisglas-Kuperus N. Biological and social factors in the development of the very low birthweight child. Proefschrift, Rotterdam 1992 (promotoren PJJ Sauer, FC Verhulst).
15. The infants Health and Development Program. Enhancing the outcomes of low-birthweight, premature infants. A multisite, randomized trial. J. Am. Med. Ass. 1990; 263: 3035-3042.
16. Verloove-Vanhorick SP, Verweij RA. Project on Preterm and Small for gestational age infants in the Netherlands 1983. Proefschriften Leiden 1987.
17. Van Zeven-Van der Aa DMCB. Outcome at two years of age in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Proefschrift Leiden 1989; Dokkum ME, Schreuder A, Veen S. Outcome at five years of age in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Proefschriften Leiden 1993.
18. Visser HKA, Aartsen HGM, de Beaufort ID. Medical decisions concerning the end of life in children in the Netherlands. Am. J. Dis. Child. 1992; 146: 1429-1431.
19. Clement A. Smith. The effect of wartime starvation in Holland upon pregnancy and its product. Amer. J. Obst. Gyn. 1947; 53: 599-608. Ik heb Dr. Smith vele malen in Boston bezocht en denk met groot respect aan deze bijzondere man.
20. Jonxis had in Rotterdam - waar hij in het Zuiderziekenhuis hoofd van de afdeling kindergeneeskunde was van 1940 - 1952 - een eenvoudige, doch zeer doeltreffende couveuze gebouwd waarmee hij de zuurstof-gaswisseling kon bestuderen.
21. 14 proefschriften:
 - * Alisjahbana AD. The implementation of the risk approach on pregnancy outcome by traditional birth attendants. The Tanjungsari study in West-Java, Indonesia, Rotterdam 1993 (promotoren HKA Visser, JA Kusin).
 - * Baerts W. Intracranïële bloedingen bij preterm geboren. Een echografische studie, Rotterdam 1984 (promotoren JW Mettau, M de Vlieger).

- * Boersma ER. Perinatal circumstances in Dar Es Salaam, Tanzania. Studies on some physiological aspects in the tropics. Rotterdam 1979 (promotoren HKA Visser, JHP Jonxis).
- * Dane HJ. Climate control of incubators related to growth and thermoregulation of newborn infants, TU Delft 1987 (promotoren BPTH Veltman, HKA Visser).
- * Fetter WPF. Transcutane meting van de zuurstofspanning in de neonatologie, Rotterdam 1983 (promotoren HKA Visser, JW Mettau).
- * Van Goudoever JB. Nitrogen metabolism in preterm infants, Rotterdam 1993 (promotor PJJ Sauer).
- * De Haas PW. De ontwikkeling en toepassing van een zuurstofelectrode voor het continu meten van de intra-arteriële zuurstofspanning bij pasgeborenen met adembalingsproblemen, Rotterdam 1977 (promotor HKA Visser).
- * Van der Heijden AJ. Renal function in the preterm neonate and the newborn rabbit, Rotterdam 1987 (promotoren PJJ Sauer, LAH Monnens).
- * Lafeber HN. Experimental intra-uterine growth retardation in the guinea pig, Rotterdam 1981 (promotoren HKA Visser, WC Hülsmann).
- * Mettau JW. Measurement of total body fat in low birth weight infants, Rotterdam 1978 (promotor HKA Visser).
- * Sauer PJJ. Aspecten van de energiehuishouding van kinderen met een laag geboortegewicht, Rotterdam 1982 (promotor HKA Visser).
- * Spritzer R. De shunt door het foramen ovale onder beademingsomstandigheden, Rotterdam 1986 (promotor A Versprille).
- * Sulkers EJ. The use of medium-chain triglycerides in preterm infants, Rotterdam 1993 (promotor PJJ Sauer).
- * Weisglas-Kuperus N. Biological and social factors in the development of the very low birthweight child, Rotterdam 1992 (promotoren PJJ Sauer, FC Verhulst).

De laatste jaren hebben Sauer en medewerkers leidinggevend onderzoek verricht over de voeding van de te vroeg geborene met behulp van (onschadelijke) stabiele isotopen.

22. Derksen-Lubsen G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands, proefschrift Rotterdam 1981 (promotoren HKA Visser, GA de Jonge).
23. In Nederland is de prevalentie van PKU 1:17.000, van CHT 1:3300. De resultaten van de screening zijn goed. De deelname is zeer hoog, meer dan 99%. Het aantal fout-negatieve resultaten is zeer klein. Een probleem vormt het relatief grote aantal fout-positieve resultaten bij de CHT screening; de betrokken kinderen worden dan na de screening verder onderzocht met negatief resultaat.
24. Inmiddels zijn verschillende follow-up studies van bij de screening gevonden patiënten gepubliceerd. (Verkerk PH et al. Vijftien jaar landelijke screening op fenyktonurie; vierde verslag van de Landelijke Begeleidingscommissie Phenylketonurie. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1990; 134: 2533-2536; Huisman J et al. De intellectuele ontwikkeling van patiënten met fenyktonurie; 15 jaar landelijke screening in Nederland. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1992; 136: 2277-2281; Kooistra L et al. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 1994; 124: 903-909). De resultaten zijn gunstig. Van de patiënten met PKU die vijf jaar en ouder zijn volgt 90% het reguliere onderwijs (in de algemene bevolking is dit 95%). De mentale ontwikkeling van patiënten met CHT blijkt op de schoolleeftijd iets tegen te vallen. Zeer waarschijnlijk moet de substitutiedosis van het schildklierhormoon gedurende de eerste weken van de behandeling

worden verhoogd. Schildklierhormoon is bij de jonge zuigeling van essentiële betekenis voor de hersenontwikkeling. Ik herinner me als jong assistent enkele kinderen met PKU die zeer ernstig mentaal gestoord waren. De behandeling was veel te laat begonnen. Zonder screening is de aandoening in het begin niet te herkennen. Het maakte zeer grote indruk op me. Het ziektebeeld werd toen idiotia phenylpyruvica genoemd. Ook voor de kinderen met congenitale hypothyreoïde kwam in de tijd voor de screening de diagnose vrijwel altijd te laat.

25. Eind 1969 was ik, samen met Professor Otto Wolff uit Londen, gasthoogleraar in Helsinki. Ik kreeg toen de Yllpö-medaille van de Finse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Toendertijd was Professor Hallman hoogleraar kindergeneeskunde in Helsinki. De gemeenschappelijke sauna in zijn club buiten Helsinki heb ik nooit vergeten; het sauna-diploma hangt nog altijd in mijn kamer. Het kinderziekenhuis in Helsinki was net begonnen met een intensive care afdeling. Na terugkeer in Rotterdam vroeg ik mijn medewerkster dr. Zoethout en de verpleegkundige zr. Breugem (nu verpleegkundig directeur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam) enkele weken naar Helsinki te gaan om "de kunst af te kijken". Daarna zijn we in het Sophia Kinderziekenhuis de eerste intensive care afdeling voor kinderen in ons land gestart. In het begin was het moeilijk de voor (kleine) kinderen benodigde apparatuur, infuussystemen, naalden etc. te verkrijgen. De industrie was nauwelijks geïnteresseerd. Dit is daarna veel verbeterd; alles wat voor volwassenen gemaakt wordt is nu ook - in verschillende grootte - voor kinderen (ook de zeer kleine) beschikbaar. Later heeft mijn medewerker van der Voort zich in de intensive care geneeskunde bij kinderen gespecialiseerd. Onder zijn leiding is de afdeling belangrijk uitgebreid, het is nu de grootste in ons land.

26. In een recente studie in het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht werden 468 patienten, die gedurende een jaar werden opgenomen, vervolgd. De sterfte bij ontslag was 8.3%, na 1 jaar opgelopen tot 10.5%. Bij 72.6% van de overlevenden was 1 jaar na ontslag de algehele gezondheidstoestand tenminste gelijk aan die voor opname of verbeterd. (Gemke RJB. Outcome assessment of pediatric intensive care; principles and applications. Proefschrift Utrecht, 1995).

27. Zie hiervoor. Baerts W. Intracraniele bloedingen bij preterm geborenen. Een echografische studie. Proefschrift Rotterdam 1984 (promotoren JW Mettau, M de Vlieger).

28. Wij zijn in het Sophia Kinderziekenhuis al vanaf het begin van de 70er jaren bevoordeeld door de aanwezigheid van Meradji, sinds 1990 bijzonder hoogleraar in de Radiodiagnostiek bij kinderen. Hij is een begenadigd diagnost, een meester in zijn vak. Toen we in 1970 een fulltime kinderröntgenoloog zochten "ontdekten" de kinderchirurg Vervat en ik Meradji in het kinderziekenhuis in Hamburg. Ik ben nog altijd dankbaar dat we hem konden overhalen naar Rotterdam te komen.

29. * Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171: 737-738.
 * Watson JD, Crick FHC. Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. Nature 1953; 171: 964-967.
 * Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. Hereditas 1956; 42: 1-6.
 * Ford CE, Hamerton JL. The chromosomes of man. Nature 1956; 178: 1020-1023.
 * Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C.R. Acad. Sci. (Paris) 1959; 248: 1721-1722.

- * Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Le mongolisme. Premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. Génét.* 1959; 2: 41-49.

Ik was 5e jaars student toen Watson en Crick de DNA-helix beschreven. Het was - met de komst van de antibiotica - de ontdekking van de eeuw. Als student leerde ik dat het aantal chromosomen bij de mens 48 was. Ik heb mijn oude studieboeken bewaard. Mijn leerboek *General Cytology* (de Robertis et al, Saunders 1954) vermeldt op p 258: "Thus, in the human species the somatic or diploid number of chromosomes is 48". In 1956 verbeterde de techniek van het zichtbaar maken van chromosomen: het chromosomenaantal van de menselijke cel bleek 46 te zijn.

Ik was 3e jaars arts-assistent toen de publicatie van Lejeune in 1959 over het extra chromosoom bij mongolisme verscheen. Wij hadden tot dan vaak grote moeite met het stellen van de diagnose mongolisme bij het jonge kind, vooral de differentiele diagnose met congenitale hypothyreoïdie kon lastig zijn (bloedbepalingen van schildklierhormoon kwamen pas later ter beschikking).

Al snel na de start van de Medische Faculteit in 1966 kwamen Bootsma en Galjaard naar Rotterdam om de afdelingen Genetica en Celbiologie te leiden. Galjaard specialiseerde zich in de klinische genetica. In een interview met Galjaard (7/1/95) noemt de NRC Galjaard en Bootsma terecht een "koningskoppel". Zij brachten de genetica in Rotterdam tot grote hoogte, een internationaal erkend zwaartepunt. De patientenzorg - met name de kindergeneeskunde - heeft hiervan ten eerste geprofiteerd.

30. Sinds kort zijn in ons land redelijk betrouwbare cijfers over de prevalentie van aangeboren afwijkingen bekend (Cornel MC, de Walle HEK et al. Prevalenties bij de geboorte van meer dan 30 aangeboren afwijkingen in Noord-Nederland. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1991; 13: 2032-2036; Cornel M. Registration and prevention of congenital anomalies, Proefschrift Groningen 1993; Reerink JD, Herngreen WP et al. Congenitale afwijkingen in het eerste levensjaar in Nederland. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1993; 137: 504-509).

In 1981 werd begonnen met de registratie van aangeboren afwijkingen in Groningen en Noord-Drenthe. Een tweede regionale registratie startte in 1990 in de gemeente Rotterdam; deze registratie zal zich geleidelijk uitbreiden tot Zuid-West Nederland. Beide registraties maken deel uit van een groot aantal registratieprojecten in Europa, in het kader van de European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT). De resultaten van de registratie in Noord-Nederland van 1981-1986 (Cornel et al 1991) kunnen nu worden vergeleken met die van het Sociaal Medisch Onderzoek Consultatiebureau Kinderen (SMOCK) waarbij van april 1988 tot november 1989 een representatieve steekproef onder levend geboren kinderen in 25 geografisch bepaalde gebieden van Nederland is gedaan (Reerink et al 1993). Wanneer dezelfde uitsluitingscriteria worden gebruikt, zijn de resultaten vrijwel gelijk: in het SMOCK-onderzoek heeft 4.0% van de levend geboren kinderen aangeboren afwijkingen, in het EUROCAT-onderzoek 2.3%. Het verschil wordt voornamelijk veroorzaakt door een lager aantal meldingen van congenitale heupdysplasie/luxatie. De prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen is 1.8% (centraal zenuwstelsel 14/10.000; tractus circulatorius 67/10.000; vertrieksseptumdefect 29/10.000; schisis 14/10.000; Downsyndroom 14/10.000).

31. De kindercardiologie was het eerste subspecialisme van de kindergeneeskunde in ons land. Mijn leermeester Jonxis zag eerder dan anderen het belang van de subspecialisatie. Hij stimuleerde zijn medewerkers in het buitenland (vooral de Verenigde Staten) "het vak" te leren en ook nodigde hij regelmatig buitenlandse collega's uit in de Groningse kinderkliniek kennis en ervaring over te dragen. Jonxis pionierde zelf op het gebied van de kindercardiologie. Voor zover mij

bekend is deed hij de eerste hartcatheterisatie bij een kind in ons land, hij kreeg een prijs voor circulatie-onderzoek op het Internationale Congres voor Kindergeheelkunde in Havana (1953). Jonxis nodigde in 1957 Alexander Nadas, de leidinggevende kindercardioloog in het Children's Hospital in Boston naar Groningen voor een "sabbatical year". Tijdens zijn verblijf voltooide Nadas het eerste - nu klassieke - leerboek *Pediatric Cardiology*. Het voorwoord van de eerste druk vermeldt nog steeds "Groningen, the Netherlands, Alexander S. Nadas M.D.". Nadas' leerling in Groningen was Bossina, die vele jaren hoogleraar kindercardiologie in Groningen was. Een van zijn leerlingen - een "kleinzoon" van Nadas - is Hess, sinds 1987 Hoogleraar Kindercardiologie in het Sophia Kinderziekenhuis. Hij volgde De Villeneuve op, die sinds 1968 in het Sophia Kinderziekenhuis de afdeling kindercardiologie had opgebouwd. De kinderhartchirurgie is in Rotterdam sinds 1967 door Nauta, Bos en Bogers op internationaal niveau gebracht. Het onderzoekprogramma kindercardiologie is nu opgenomen in de onderzoeksschool cardiologie. Drie proefschriften zijn verschenen:

- * Stewart PA. Echocardiography in the human fetus, Rotterdam 1989 (promotoren JW Wladimiroff, J Hess).
- * Witsenburg M. Balloon dilatation for treatment of obstructive cardiovascular lesions in children, Rotterdam 1992 (promotor J Hess).
- * Buskens E. Prenatal ultrasound screening for congenital heart disease; an epidemiological perspective, Rotterdam 1994 (promotoren J Hess, DE Grobbee, JW Wladimiroff).

32. Het CF-gen is gelocaliseerd op de lange arm van chromosoom 7. Het codeert voor het zogenaamde CF eiwit, mogelijk een membraaneiwit. Als er een mutatie is in de CF-genen op beide chromosomen 7 ontstaat de ziekte. In Nederland vindt men bij 75% van de chromosomen van patienten met CF een deletie van drie baseparen, waardoor op positie 508 in het CF-eiwit het aminozuur fenylalanine ontbreekt. Deze deletie wordt aangeduid als delta F 508 en is, zoals de tientallen andere beschreven mutaties, door middel van DNA-onderzoek aantoonbaar. De afgelopen jaren hebben we ook meer inzicht gekregen in de pathofysiologische achtergrond van CF. Het was al lange tijd bekend dat het chloridetransport in epitheliaal weefsel verstoord was. Zo is de chloride-excretie van zweetklieren toegenomen; hierop berust de diagnostische zweetest. Het blijkt dat bij CF patienten de chloride-excretie in de darm in belangrijke mate is verminderd. Een Rotterdamse onderzoeksgroep heeft dit defect recent ook beschreven in rectum-biopsen van kinderen met CF. Bij sommige patienten blijkt de chloride-excretie minder ernstig verstoord; bij deze patienten was de ziekte later vastgesteld en waren de klinische symptomen minder ernstig.

(Veeze HJ, Sinaasappel M et al. Ion transport abnormalities in rectal suction biopsies from children with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 398-403.

Veeze HJ, Halley DJJ et al. Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 461-466).

33. Preventieve adviezen betreffende levensgewoonten (niet roken, overgewicht vermijden, niet te vet eten, matig met alcohol etc.) hebben relatief weinig resultaat, in het bijzonder bij jongeren. Het is erkend moeilijk veranderingen in "life style" te bewerkstelligen. Argumenten als "mijn opa werd 90 jaar, hij rookte en dronk als geen ander" zijn bekend. In Engeland wordt veelal Sir Winston Churchill genoemd. Toen een dame hem vroeg hoe hij toch zo oud geworden was, nadat hij ongeveer alles had gedaan wat dokters gewoonlijk afraden, antwoordde hij "never sports madam". Zeer waarschijnlijk is het zo dat "opa" en Churchill niet de erfelijke aanleg voor longkanker en hart- vaatziekten hadden.

34. Bij de behandeling zijn preventieve maatregelen zoals saneren van de leefomgeving, medicamenteuze behandeling en een goede begeleiding van ouders en kind van belang. De medicamenteuze behandeling is afhankelijk van de ernst van de aandoening. Bij lichte tot matige verschijnselen geeft men kortwerkende beta2-sympathicomimetica (inhalatie) en anti-ontstekingsmiddelen zoals cromoglicinezuur (inhalatie). Bij ernstige verschijnselen geeft men naast kortwerkende beta2-sympathicomimetica inhalatie-corticosteroiden. Vanaf 1969-1994 was Kerrebijn bij de afdeling kindergeneeskunde in het Sophia Kinderziekenhuis een pionier op het gebied van de kinderlongziekten. Hij stimuleerde zijn medewerkers tot onderzoek. Er zijn 6 proefschriften verschenen:
 - * Duiverman EJ. Long function and bronchial responsiveness in preschool children, Rotterdam 1985 (Promotor KF Kerrebijn).
 - * Van Essen-Zandvliet EEM. Longterm intervention in childhood asthma, Rotterdam 1993 (promotor KF Kerrebijn).
 - * Jongejan RC. Responsiveness of isolated human airways. Modulation by inflammatory cells, mediators and physical stimuli. Rotterdam 1991 (promotor KF Kerrebijn).
 - * De Jongste JC. Human airway smooth muscle. Rotterdam 1987 (promotoren KF Kerrebijn, IL Bonta).
 - * Merkus PJFM. Growth of lungs and airways in asthma. Leiden 1993 (promotoren PhH Quanjer, KF Kerrebijn).
 - * Neijens HJ. Bronchial responsiveness in children, Rotterdam 1981 (promotor KF Kerrebijn).
35. Drykoningen CEM, Mulder ACM et al. The incidence of male childhood type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is rising rapidly in the Netherlands. *Diabetologia* 1992; 35: 139-142.
36. 4 proefschriften:
 - * Aanstoot HJ. Identification, characterization and application of autoantigens in type I diabetes mellitus, Rotterdam 1993 (cum laude) (promotoren HKA Visser, H Galjaard, co-promotor GJ Bruining).
 - * De Beaufort C. Continuous subcutaneous insulin infusion in newly diagnosed diabetic children, Rotterdam 1986 (promotor HKA Visser, co-promotor GJ Bruining).
 - * Bruining GJ. Studies on childhood diabetes mellitus, Rotterdam 1984 (promotoren HKA Visser, JJ van Rood).
 - * De Krijger RR. Development of endocrine cells in the human fetal pancreas, Rotterdam 1994 (promotoren H Galjaard, HKA Visser, co-promotor GJ Bruining).
37. Bruining GJ, Molenaar JC et al. Ten-year follow-up study of islet cell antibodies and childhood diabetes. *Lancet* 1989; 1: 1100-1103.
38. Mogelijk nieuwe indicaties voor behandeling met groeihormoon zijn het syndroom van Turner, de idiopathische kleine gestalte, intra-uteriene groeiretardatie, chronische nierinsufficiëntie, de dysmorphe syndromen. Recent onderzoek - ook in ons ziekenhuis - heeft aangetoond dat het syndroom van Turner en chronische nierinsufficiëntie vrijwel zeker indicaties zijn voor behandeling met groeihormoon. In Nederland wordt veel onderzoek verricht op dit gebied, waarbij wordt samengewerkt in de Werkgroep Groeihormoon van de Sectie Endocrinologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

39. Mijn leermeester in Boston was John F. Crigler Jr. De medische studenten kennen zijn naam van het Crigler-Najjar syndroom. Crigler en Najjar waren beiden als residents in opleiding voor kinderarts in Johns Hopkins Hospital in Baltimore USA toen ze in 1952 het klinische beeld van ernstige niet-haemolytische icterus bij zes zuigelingen in drie verwante families beschreven. Het ziektebeeld bleek later te berusten op een erfelijke deficientie van het enzym glucuronyl-transferase, het enzym dat normaal de eerste dagen na de geboorte weinig actief is, waardoor de meeste babies wat geel worden. Crigler leerde later de kinderendocrinologie in het Johns Hopkins Hospital bij Lawson Wilkins, de "godfather" van de kinderendocrinologie. Zijn leerboek "The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence" verscheen in 1950 en was een standaardwerk. Ik heb de 2e druk (1953) als assistent gebruikt en bewaard. Het telt iets meer dan 500 pagina's. Recent verscheen de 4e druk bewerkt door oud-medewerkers, het telt 1250 pagina's! Niet minder dan 41 leidinggevende kinderendocrinologen in de Verenigde Staten werden in de 50er en 60er jaren door Wilkins opgeleid. De oudere Europese kinderendocrinologen zijn bijna allen "kleinzoons" van Wilkins, zij zijn opgeleid in de USA bij de leerlingen van Wilkins. Ik heb Wilkins verschillende malen ontmoet, hij overleed in 1969. Hij was ongetwijfeld één van de grootste klinici van zijn tijd. De eerste jaren na mijn terugkeer uit Boston eind 1961 waren wat het onderzoek betreft mijn meest productieve. Samen met Degenhart en Cost werd onderzoek gedaan over de erfelijke stoornissen in de aanmaak van bijnierschorschormonen. We ontdekten een nieuw enzymdefect in de biosynthese van aldosteron (Visser HKA, Cost WS. A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone: urinary C21-corticosteroid pattern in three related patients with a salt-losing syndrome, suggesting an 18-oxidation defect. *Acta Endocrinol.* 1964; 47: 589-612). Voor het eerst konden we bij kinderen met congenitale bijnierhyperplasie met behulp van isotoopstudies de productie van cortisol en aldosteron bepalen (Degenhart HJ, Visser HKA et al. Aldosterone and cortisol secretion rates in infants and children with congenital adrenal hyperplasia, suggesting different 21-hydroxylation defects in "salt-losers" and "non salt-losers". *Acta Endocrinol.* 1965; 48: 587-601). Degenhart ging in 1967 met mij naar Rotterdam. Hij werd hoofd van het researchlaboratorium kindergeneeskunde.
40. Op het gebied van groei en groeistoornissen verschenen 5 proefschriften:
 - * Van de Brande JL. Plasma somatomedin. Studies on some of its characteristics and on its relationship with growth hormone. Rotterdam 1973 (cum laude) (promotor HKA Visser).
 - * Drop SLS. Isolation of a somatomedin binding protein from human preterm amniotic fluid; development of a radioimmuno assay. Rotterdam 1983 (cum laude) (promotoren HKA Visser, HJ Guyda).
 - * Hokken-Koelega ACS. Growth failure in children with renal disease. Incidence, pathophysiology, new perspectives with growth hormone therapy. Rotterdam 1994 (cum laude) (promotor SLS Drop).
 - * Schuller AGP. The six insulin-like growth factor binding proteins; developmental expression and structural aspects. Rotterdam 1994 (promotor SLS Drop).
 - * Van Wering ER. Growth and development of children on Aruba in 1974, Rotterdam 1978 (promotor HKA Visser).
41. Na de bekende en succesvolle actie "Geven voor Leven" in 1974 werd het mogelijk de ontwikkeling van 4 kinderoncologische centra in ons land te stimuleren. In het Sophia Kinderziekenhuis nam Van Zanen de taak op zich het Rotterdamse centrum op te bouwen. De behandeling van leukemie bij kinderen wordt in ons land gecoördineerd en begeleid door de Stichting Nederlandse Werkgroep

Leukemie bij Kinderen (SNWLK). Op deze wijze is het mogelijk in betrekkelijk korte tijd een behandeling met nieuwe geneesmiddelen bij grotere aantallen patiënten te onderzoeken. De resultaten van de tegenwoordige behandeling van kinderen met acute lymfatische leukaemie zijn indrukwekkend. De toenemende overlevingsduur van kinderen met acute lymfatische leukaemie in ons land in de periode 1965-1980 wordt beschreven in het proefschrift van Van der Does-van den Berg (Van der Does-van den Berg A. Acute lymphocytic leukaemia in children in the Netherlands. Results of treatment according to protocol ALL II, Dutch Childhood Leukaemia Study Group, and immunological studies after cessation of therapy. Proefschrift Leiden 1980. Promotoren JJ van Rood, HKA Visser, co-promotor GE van Zanen).

42. Through the looking glass, Chapter 2. Lewis Carrol (Charles Dogson) 1832-1898.
43. In 1932 werd door de Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst de Specialististen Registratie Commissie (SRC) ingesteld. Hiermede werd de wijze van erkenning als specialist vastgesteld. Dit hield mede in dat de verhouding specialist-huisarts werd geregeld. Een specialist mocht niet meer als huisarts functioneren en in principe alleen patiënten thuis zien op verzoek van de huisarts. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde besloot eerst op 27 april 1947 in een druk bezochte en soms rumoerige vergadering dat ook de kinderarts zich aan de regels zou houden. Nieuw zich vestigende kinderartsen konden niet meer als huisarts-kinderarts werkzaam zijn, voor de reeds gevestigde kinderartsen werd tot het neerleggen van de praktijk een overgangsregeling getroffen (van Zebe W. Bij het 90-jarig bestaan van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. In: Jubileumuitgave 1982). Het duurde tot 1955 voor de laatste huisarts-kinderartsen waren uitgestorven. Nederland neemt met het Verenigd Koninkrijk - en in zekere mate de Scandinavische landen - een uitzonderingspositie in. In de rest van de wereld is nog steeds de huisarts-kinderarts werkzaam.
44. Zie hiervoor:
 - * Monnens LAH, Veerman AJP, Vossen JMJJ. Inventarisatie, kwantitatief en kwalitatief, van het wetenschappelijk onderzoek in de kindergeneeskunde aan de Nederlandse Universiteiten (1981-1985). Tijdschr. Kindergeneesk. 1988; 56: 60-66.
 - * Verberkmoes JAD, Monnens LAH et al. Inventarisatie kwantitatief en kwalitatief, van het wetenschappelijk onderzoek in de kindergeneeskunde in Nederland (1986-1990). Tijdschr. Kindergeneesk. 1992; 60: 98-105.Het wetenschappelijk onderzoek in de kindergeneeskunde kreeg een sterke stimulans toen in 1984 het Ter Meulenfonds van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) tot stand kwam. Ik had het voorrecht de eerste 8 jaar als voorzitter van de Ter Meulencommissie te mogen optreden. Ter Meulen was als arts-assistent in opleiding tot kinderarts bij de afdeling kindergeneeskunde in het Sophia Kinderziekenhuis in 1982. Hij was een briljante man, die afgestudeerd was in de biochemie en geneeskunde in Leiden. Hij overleed bij een auto-ongeval in 1982. Hij liet een aanzienlijk vermogen na dat bij testament werd ondergebracht in een fonds bij de KNAW, ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek in de kindergeneeskunde. Enkele tientallen "fellows" hebben 1 à 2 jaar in buitenlandse onderzoekcentra (vooral de Verenigde Staten) gewerkt en zijn na terugkeer actief werkzaam in Nederlandse klinieken.
45. Het is opmerkelijk dat in verschillende landen de zuigelingensterfte reeds verder is gedaald (bv Zweden 1991 3.8/1000; Japan 1991 4.5/1000; Finland 1990 6.1/1000) Het is niet duidelijk waarom in de laatste tien jaar in Nederland de zuigelingen

sterfte in geringere mate is gedaald vergeleken met andere landen, bv de Scandinavische landen. Het is mogelijk dat in verschillende landen de definitie van levend geboren anders wordt gebruikt. Ook het beleid ten opzichte van therapeutische abortus is verschillend. Het is van belang te onderzoeken of het systeem van verloskundige zorg een rol speelt. Anders dan in de andere Westelijke landen vindt hier nog steeds een aanzienlijk aantal geboorten thuis plaats. Wel daalt het percentage thuisbevallingen geleidelijk. In 1965 werd 68.5% van de pasgeborenen thuis geboren, in 1980 was dit 32.1% (gegevens Centraal Bureau voor de Statistiek). Een andere factor kan zijn dat in de Scandinavische landen - in tegenstelling tot ons land - een duidelijke regionalisatie van de gezondheidszorg is opgetreden. In Zweden zijn de bevallingen geconcentreerd in regionale ziekenhuizen. Het minimum aantal bevallingen in zo'n ziekenhuis is ca duizend.

46. Van der Maas PJ. Lang zullen we leven? Over volksgezondheid, vergrijzing en vervuiling. Rede ter gelegenheid van de 76e Dies Natalis van de Erasmus Universiteit, 8 november 1989, uitgebreide versie.
47. Koopman-Esseboom C, Morse DC et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr. Res.* 1994; 36: 468-473.
48. Het bekende "nature-nurture" probleem. Hoe groot is de invloed van omgevingsfactoren op de genetische expressie? Zeker de kinderarts weet dat factoren als voeding, ziekte, sociaal-hygiënische omstandigheden belangrijke invloed hebben op het opgroeiende kind. De betekenis van het psychosociale milieu in relatie tot het neurohormonale systeem zien we bij het "emotional deprivation" syndroom. Bij ernstige (psychische) verwaarlozing kan een kind in groei achterblijven. In het bloed wordt dan een verlaagde groeihormoonconcentratie gevonden!
Vanouds wordt met tweeling-studies getracht het "nature-nurture" probleem te bestuderen. Vooral één-eiige tweelingen die in een verschillende omgeving opgroeien zijn uiteraard in dit opzicht belangrijk. Telkens weer blijkt dat genetische factoren een belangrijke rol spelen. In een recent onderzoek bij de afdeling Kinderpsychiatrie van het Sophia Kinderziekenhuis heeft Van den Oord bij 1281 tweelingparen de invloed van erfelijke- en omgevingsfactoren op probleemgedrag bij kleuters en adolescenten bestudeerd (Van den Oord E. A genetic study of problem behaviour in children. Proefschrift Rotterdam 1993, promotor FC Verhulst). De onderzochte groep bestond uit 407 monozygote en 874 dizygote tweelingparen. Erfelijke invloeden maakten 65% van de variatie in het gedrag zoals beoordeeld door beide ouders uit, omgevingsinvloeden 33%.
49. * McCance RA, Widdowson EM. Nutrition and growth. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 1962; B156: 326-337.
* Widdowson EM, McCance RA. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 1963; B158: 329-342.

Ik leerde McCance en Widdowson kennen tijdens mijn assistentenjaren in Groningen (1956-1960). Zij waren goed bevriend met mijn leermeester Jonxis. Later heb ik meerdere malen hen bezocht in het Department of Experimental Medicine in Cambridge, Engeland en McCance nodigde me verschillende keren uit voor een bezoek aan zijn Sydney Sussex College. McCance was een ietwat excentriek "type". Hij fietste graag en kwam regelmatig per fiets naar Groningen. Hij hield de totaal afgelegde afstand nauwkeurig bij met een curve, en toen hij in 1969 de 200.000 mijl had gepasseerd, deelde hij dit aan zijn vrienden mee via een originele

Christmas-card. Zijn eetpatroon verbaasde voedingsdeskundigen, hij at vrijwel alleen 's avonds, doch dan in een ruime hoeveelheid. McCance en Widdowson hebben gedurende een periode van 60 jaar intensief samengewerkt (zie McCance and Widdowson, A scientific partnership of 60 years, 1933 to 1993, ed. M. Ashwell. Brit. Nutr. Found. 1993). In 1940 publiceerden zij de klassieke voedsel-tabellen (Chemical composition of foods. Medical Research Council Special Report Series no. 235. London HMSO 1940; de 5e druk verscheen in 1990 als McCance and Widdowson's Composition of Foods).

McCance en Widdowson zijn legendarische namen. Zij hebben een zeer grote wetenschappelijke bijdrage gegeven op velerlei gebied. Met hun studies over de fysiologie van de zuigeling, in het bijzonder voeding en groei hebben zij een wetenschappelijke basis voor de neonatologie gelegd.

McCance overleed in 1994 op zeer hoge leeftijd. Dr. Elsie Widdowson is nog zeer actief, ze reist en geeft af en toe voordrachten. Ze is de laatste jaren veelvuldig onderscheiden voor haar belangrijke werk.

50. Morse K, Vohra P. The effect of early growth retardation of Coturaix (Japanese Quail) on their sexual maturity. Poult. Sci. 1971; 50: 283-284.
(cit. in Ricklefs RE. Avian postnatal development in: Avian Biology, Farner S et al eds. vol VII, 1983, 1-83).
51. Lafeber HN. Experimental intrauterine growth retardation in the guinea pig, proefschrift Rotterdam 1981 (promotoren HKA Visser, WC Hülsmann). Het Nuffield Institute in Oxford - onder leiding van Dawes - was in die tijd een zeer bekend instituut voor perinatale research. Dawes schreef een prachtig boek over foetale en neonatale fysiologie (Dawes DM. Foetal and neonatal Physiology. A comparative study of the changes at birth. Year Book Med. Publ. Chicago, 1968).
52. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. Clin. Sci. 1994; 86: 217-222.
53. Een overzicht geeft: Gaultier C. Malnutrition and lung growth. Pediatric Pulmonology 1991; 10: 278-286.
54. Snoeck A, Remacle C et al. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. Biol. Neonate 1990; 57: 107-118.
55. Swenne I, Crace CJ, Milner RDG. Persistent impairment of insulin secretory response to glucose in adult rats after limited periods of protein-calorie malnutrition early in life. Diabetes 1987; 36: 454-458.
56. Hier wordt verwezen naar twee samenvattende publicaties:
 - * Winick M, Rosso P, Brasel JA. Malnutrition and cellular growth in the brain: existence of critical periods. In: Lipids, malnutrition and the developing brain. A Ciba Foundation symposium. Elsevier Excerpta Medica 1972; 199-212.
 - * Smart JC. Critical periods in brain development. In: The childhood environment and adult disease. Ciba Foundation symposium 156. John Wiley 1991; 109-124.

Wanneer vrouwelijke ratten gedurende één maand voor de zwangerschap en tijdens de zwangerschap gevoed worden met een eiwitarm dieet, hebben de nakomelingen bij de geboorte een lager gewicht, celaantal en eiwitgehalte van de hersenen. Ook de volgende generatie heeft een lager gewicht en celaantal van de hersenen.
(Zamenhof S, van Marthens E, Granel L. DNA (cell number) in neonatal brain:

second generation (F2) alteration by maternal (Fo) dietary protein restriction. Science 1970; 172: 850-851).

57. Bedi KS, Thomas YM et al. Synapse-to-neuron ratios of the frontal and cerebellar cortex of 30-day old and adult rats: undernourished during early postnatal life. J. Comp. Neurol. 1980; 193: 49-56.
58. Smart JC. Early life malnutrition and later learning ability. A critical analysis. In: Oliverio A ed. Genetics, environment and intelligence. Elsevier 1977; 215-235.
59. Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr. 1966; 89: 300-306.
60. Chandra RK. Antibody formation in first and second generation offspring of nutritionally deprived rats. Science 1975; 190: 289-290.
61. * Stephan JK, Chow B et al. Relationship of growth hormone to the growth retardation associated with maternal dietary restriction. J. Nutr. 1971; 101: 1453-1458.
- * Owens JA. Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors. Reproduction, Fertility and Development 1991; 3: 501-507.
- 61a. de Waal WJ, Hokken-Koelega ACS et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intra-uterine growth retardation. Clin. Endocr. 1994; 41: 621-630.
62. Lewis DS, Bertrand HA et al. Influence of preweaning food intake on body composition of young adult baboons. Am. J. Physiol. 1989; 257: R1128-1135.
63. Winick en medewerkers kwamen in 1966 met een interessante hypothese, waarover zeer veel discussie is ontstaan (Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr. 1966; 89: 300-306. Een goed overzicht geeft: Winick M, Brasel JA, Rosso P. Nutrition and cell growth. In: Nutrition and development, M. Winick ed., J. Wiley New York 1972, 49-99). Groei van weefsels en organen zou gekenmerkt zijn door twee opeenvolgende perioden: gedurende de eerste periode zou celdeling optreden en zou betrekkelijk snel het definitieve aantal cellen worden bereikt; gedurende de tweede periode zou groei in celvolume optreden. Volgens Winick en medewerkers zou groeiremming gedurende de eerste periode (celdeling) leiden tot incomplete inhaalgroei, terwijl groeiremming gedurende de tweede periode (toeneming celvolume) gevolgd zou worden door complete inhaalgroei. Deze "cel-number, cell-size" theorie heeft niet stand kunnen houden. Nieuwe onderzoekstechnieken hebben laten zien dat - althans bij de rat - weliswaar de eerste periode van groei vooral gekenmerkt is door celdeling, doch dat het proces van celdeling blijft doorgaan tot het einde van de groei (Sands J, Dobbing J, Gratix CA. Cell number and cell size: organ growth and development and the control of catch-up growth in rats. Lancet 1979; I: 503-505). Toch is er geen twijfel dat de "kritieke periode" samenvalt met de periode van grootste groeisnelheid.
64. Er zijn aanwijzingen in dierexperimenten, dat een bepaald hormoon de ontwikkeling van receptoren stimuleert, terwijl een ander hormoon - dat in structuur verwant is - de gevoeligheid van receptoren permanent kan onderdrukken (Csaba G. Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor

formation and hormonal imprinting. *Biol. Rev.* 1980; 55: 47-63).

Het centrale zenuwstelsel van de rat differentieert tijdens een kritische periode - enkele dagen voor de geboorte tot tien dagen na de geboorte - in mannelijke of vrouwelijke richting. Een enkele injectie van 1 microgram mannelijk hormoon (testosteron) aan een vrouwelijke pasgeboren rat leidt tot differentiatie van de hypothalamus in mannelijke richting; het volwassen dier is steriel. Na de 10e dag heeft een dergelijke injectie geen effect. (BarracloUGH CA, Gorski CA. Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. *Endocrinology* 1961; 68: 68-79).

- 64a. Zie: GC Liggins. The drive to fetal growth. In: Beard RW, Nathanielsz PW. *Fetal Physiology and Medicine*. Saunders, 1976; p. 255.
65. * Bloemsma CA. Echoscopische meting van de foetale schedel- en rompgrootte. Proefschrift Rotterdam 1978 (promotor JW Wladimiroff).
* Groenenberg IAL, Wladimiroff JW, Hop WCJ. Fetal cardiac and peripheral arterial flow velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Circulation* 1989; 80: 1711-1717.
* Wladimiroff JW. A review of the etiology, diagnostic techniques and management of intrauterine growth retardation, and the clinical application of Doppler in the assessment of placental blood flow. *J. Perinat. Med.* 1991; 19: 11-13.
66. Alisjahbana-Kartadiredja AD. The implementation of the risk approach on pregnancy outcome by traditional birth attendants. The Tanjungsari-study in West-Java, Indonesia. Proefschrift Rotterdam 1993 (promotoren HKA Visser, JA Kusin).
67. Zie ook: M and C Ounsted. On fetal growth rate, its variations and their consequences. *Clinics in Developmental Medicine* no. 46, 1973 Heinemann Medical Books, London.
68. Smith CA. The effect of wartime starvation in Holland upon pregnancy and its product. *Am. J. Obst. Gynaec.* 1947; 53: 599-608.
69. Antonov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J. Pediatr.* 1947; 30: 250-259.
70. Van Gils JF. Growth and development in small-for-date infants. In: Normal and abnormal development of brain and behaviour. Stoelinga GBA, van der Werff ten Bosch JJ eds. Leiden Univ. Press, 1971; 53-69.
71. * Falkner F. General considerations in human development. In: *Human Development*, Falkner F ed., Saunders, Philadelphia, 1966; 10-39.
* Falkner F. Maternal nutrition and fetal growth. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 769-774.
72. * Douglas JWB. Effects of early environment on later development. *J. Roy. Coll. Phys. London* 1969; 3: 359-365.
* Babson SG, Henderson NB. Fetal undergrowth: Relation of head growth to later intellectual performance. *Pediatrics* 1974; 53: 890-894.
* Westwood M, Kramer MS et al. Growth and development of full-term non-asphyxiated small for gestational age infants. *Pediatrics* 1983; 71: 376-382.
* Fitzhardinge PM, Inwood S. Longterm growth in small-for-date children. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 349: 27-33.

- * Hadders-Algra M, Touwen BCL. Body measurements, neurological and behavioural development in six-year-old children born preterm and/or small for gestational age. *Early Hum. Dev.* 1990; 22: 1-13.
- * Paz I, Seidman DS et al. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am. J. Dis. Child.* 1993; 147: 337-339.
- 73. * Stein Z, Susser M et al. Intelligence test results of individuals exposed during gestation to the world war II famine in The Netherlands. *Tijdsch. Soc. Geneesk.* 1972; 50: 766-774.
- * Stein Z, Susser M et al. Famine and Human Development. The Dutch hunger winter of 1944-1945. Oxford Medical Publ. 1975.
- * Susser M, Stein Z. Timing in prenatal nutrition: a reprise of the Dutch famine study. *Nutr. Rev.* 1994; 52: 84-94.
- 74. * Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295: 349-353.
- * Lumey LH, Stam GA et al. Birth weight, birth cohort and adult weight among women born during the Dutch famine of 1944-45 (abstract) *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 951.
- Zie ook het interessante overzichtsartikel: Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 955-959.
- 75. * Jones AP, Friedman MI. Obesity and adipocyte abnormalities in offspring of rats undernourished during pregnancy. *Science* 1982; 219: 1093-1094.
- * Zie ook: Widdowson EM, McCance RA. A review: New thoughts on growth. *Pediatr. Res.* 1975; 9: 154-155.
- Widdowson en McCance postulieren dat het "setpoint" van het "eetlust" centrum in de hypothalamus vroeg in de ontwikkeling wordt afgestemd op de grootte en groeisnelheid van het individu. Afhankelijk van het tijdstip en duur van de ondervoeding kan deze afstemming gestoord zijn. Na herstel van de ondervoeding, kan een verkeerde afstemming tussen "eetlust" en benodigde energie optreden, waardoor overgewicht ontstaat.
- 76. Susser E. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944/45. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 983-988.
- 77. * Lumey LH. Obstetric performance of women after in utero exposure to the Dutch famine (1944-1945) Thesis, Columbia University, 1988.
- * Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944-45. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 1992; 6: 240-253.
- 78. * Klebanoff MA, Yip R. Influence of maternal birth weight on rate of fetal growth and duration of gestation. *J. Pediatr.* 1987; 111: 287-292.
- * Emanuel I, Filakti H et al. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort I. Evidence for a multigenerational effect. *Brit. J. Obst. Gynaecol.* 1992; 99: 67-74.
- 79. * Cawley RH, McKeown T, Record RG. Parental stature and birthweight. *Am. J. Human Gen.* 1954; 6: 448-456.
- * Thomson AM, Billewicz WZ, Hytten FE. The assessment of fetal growth. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 1968; 75: 903-916.

80. Er is zeer veel literatuur. Ik geef hier slechts enkele - naar mijn mening - belangrijke publicaties.

De aanwijzingen dat ondervoeding in de eerste levensjaren de uiteindelijke groei negatief beïnvloed zijn zeer sterk:

- * Graham GG. Effect of infantile malnutrition on growth. *Fed. Proc.* 1967; 26: 139-143.
- * Graham GG, Adrianzen BT. Growth, inheritance and environment. *Pediat. Res.* 1971; 5: 691-697.
- * Baertl JM, Adrianzen BT, Graham GG. Growth of previously well-nourished infants in poor homes. *Am. J. Dis. Child.* 1976; 130: 33-36.
(In deze laatste 2 studies werden ondervoede zuigelingen uit arme gezinnen geruime tijd opgenomen in een tehuis. Er was een inhaalgroei wat betreft lengte, gewicht en hoofdomtrek. Na terugplaatsing in de gezinnen trad opnieuw een sterke groeivertraging op).
- * Richardson SA. Physical growth of Jamaican schoolchildren who were severely malnourished before 2 years of age. *J. Biosoc. Sci.* 1975; 7: 445-462.
- * Martorell R, Rivera J et al. Long-term consequences of growth retardation during early childhood. In: *Human growth: basic and clinical aspects.* Hernandez M, Argente J eds. Elsevier Science Publ. 1992; 143-149.
In deze laatste studie was 3/4 van de onderzochte kinderen op 3-jarige leeftijd meer dan 2 standaarddeviaties in groei achtergebleven. Na het derde jaar trad geen inhaalgroei op. Na het derde jaar was de groei - tot de uiteindelijke lengte werd bereikt - slechts 5 à 6 cm minder dan bij Noord-Amerikaanse kinderen.

Veel moeilijker is het aantonen van een verband tussen ondervoeding op jonge leeftijd en de uiteindelijke intellectuele ontwikkeling. Uiteraard is het moeilijk andere factoren - zoals genetische, verschillen in onderwijsniveau - uit te sluiten. Toch zijn er sterke aanwijzingen dat ondervoeding in de eerste levensjaren een nadelig effect heeft op de intellectuele ontwikkeling.

De problematiek wordt goed samengevat in:

- * Scrimshaw NS, Gordon JE eds. *Malnutrition, learning and behaviour.* Cambridge, Mass. MIT Press, 1968.
- * Lloyd-Still JD ed. *Malnutrition and intellectual development.* MTP Press, London, 1976.
- * Lechtig A. Early malnutrition, growth and development. In: *Nutritional needs and assessment of normal growth.* Gracey M, Falkner F eds. Raven Press New York, 1985, 185-214.
Duidelijke aanwijzingen zijn te vinden in:
- * Stock MB, Smythe PM. 15-year developmental study on effects of severe undernutrition during infancy on subsequent physical growth and intellectual functioning. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 327-336.
- * Richardson SA. The relation of severe malnutrition in infancy to the intelligence of school children with differing life histories. *Pediatr. Res.* 1976; 10: 57-61.
- * Martorell R, Rivera J et al. Long-term consequences of growth retardation during early childhood. In: *Human growth: basic and clinical aspects.* Hernandez M, Argente J eds. Elsevier Science Publ. 1992; 143-149.

81. *
- * Russel M. Parent-child and sibling-sibling correlations of height and weight in rural Guatemalan populations of preschool children. *Hum. Biol.* 1976; 48: 501-515.
 - * Mata L. Environmental factors affecting nutrition and growth. In: *Nutritional needs and assessment of normal growth.* Gracey M, Falkner F eds;

Raven Press New York 1985, 165-182.

82. Grazioso C, Romero-Abal JC et al. The time and magnitude of growth faltering in peri-urban toddlers and preschoolers in Guatemala. *FASEB J.* 1993; 7: A1638.
83. * Winick M. Changes in nucleic acid and protein content of the human brain during growth. *Pediat. Res.* 1968; 2: 352-355.
* Winick M, Rosso P. Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children. *J. Pediat.* 1969; 74: 774-778.
* Winick M, Rosso P. The effect of severe malnutrition on cellular growth of human brain. *Pediat. Res.* 1969; 3: 181-184.
* Winick M. Malnutrition and brain development. *J. Pediat.* 1969; 74: 667-679.
* Winick M, Rosso P, Waterlow J. Cellular growth of cerebrum, cerebellum and brain stem in normal and marasmic children. *Exp. Neur.* 1970; 26: 393-400.
- Dobbing heeft erop gewezen dat een blijvend effect van ondervoeding op de hersenontwikkeling verwacht mag worden wanneer de ondervoeding in de zwangerschap begint en voortduurt in het eerste en tweede levensjaar. Bij ernstige ondervoeding zal het effect bij een kortere periode van ondervoeding optreden (Dobbing J. The later growth of the brain and its vulnerability. *Pediatrics* 1974; 53: 2-6).
84. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interaction of nutrition and infection. *Am. J. Med. Sci.* 1959; 237: 367-403.
85. Brown KH, Lanata CF et al. Potential magnitude of the misclassification of a population's trace element status due to infection: examples from survey of young Peruvian children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993; 58: 49-54.
86. * Hill DC, Branion HD et al. Influence of environment on the growth response of chicks to penicillin. *Poultry Sci.* 1952; 32: 464-470.
* Coates ME, Fuller R et al. A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germfree apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplement of penicillin. *Brit. J. Nutr.* 1963; 17: 141-150.
87. Zie voor een recent overzicht over de mogelijke betekenis van voortdurende "infectiedruk" vanuit het milieu voor de groeisnelheid in de eerste levensjaren: Solomons NW, Mazariegos M et al. The underprivileged, developing country child: Environmental contamination and growth failure revisited. *Nutr. Rev.* 1993; 51: 327-332.
- Klasing en medewerkers (Department of Avian Sciences, University of California at Davis) hebben de laatste jaren veel gepubliceerd over het onderzoek bij kuikens:
- * Klasing KC, Laurin DE et al. Immunologically mediated growth depression in chicks: influence of feed intake, corticosterone and interleukin-1. *J. Nutr.* 1987; 117: 1629-1637.
* Klasing KC. Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J. Nutr.* 1988; 118: 1436-1446.
* Klasing KC, Johnstone BJ, Benson BN. Implications of an immune response on growth and nutrient requirements of chicks. In: Haresign W, Cole DJA eds. Recent advances in animal nutrition, Butterworth-Heinemann, Oxford, 1991, 135-146.
* Klasing KC, Johnstone BJ. Monokines in growth and development. *Poultry Sci.* 1991; 70: 1781-1789.

- * Roura E, Homedes J, Klasing KC. Prevention of immunologic stress contributes to the growth-permitting ability of dietary antibiotics in chicks. *J. Nutr.* 1992; 122: 2383-2390.

Volgens Klasing en medewerkers spelen verschillende cytokines een rol bij de acute fase reactie: interleukines 1 en 6, tumor-necrose-factor alpha (TNF). Deze cytokines zouden enerzijds een directe werking op weefsels hebben, anderzijds de bloedspiegels van verschillende hormonen veranderen, waardoor een katabole stofwisseling ontstaat. Het proces is vergelijkbaar met de reacties bij de mens na trauma en operatie. Toediening van antibiotica herstelt de anabole toestand. De hypothese van Klasing et al is belangrijk, verder onderzoek bij de mens is nodig. Het is interessant dat Dubos en medewerkers in het begin van de 60er jaren mededelingen deden over het groeiremmend effect van subklinische infecties bij jonge muizen (Dubos R, Schaedler R. The effect of the intestinal flora on the growth rate of mice and on their susceptibility to experimental infections. *J. Exp. Med.* 1960; 111: 407-417). Zie ook Dubos R, Savage D, Schaedler R. Biological Freudianism. Lasting effects of early environmental influences. *Pediatrics* 1986; 38: 789-800.

88. Zie voor een samenvatting:
Rosenberg IH, Beisel WR et al. Infant and child enteritis - malabsorption - malnutrition: the potential of limited studies with low dose antibiotic feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 1974; 27: 304-309.

Interessant is ook dat in de 50er jaren met succes getracht is de groei van te vroeg geboren met toediening van antibiotica te verbeteren (Robinson P. Controlled trial of aureomycin in premature twins and triplets. *Lancet* 1952; 1: 52).

89. Er is veel literatuur. Zie o.a.:
* Backman G. Die beschleunigte Entwicklung der Jugend/ *Acta Anatomica* 1948; IV: 421-480.

- * Bakwin H. The secular change in growth and development. *Acta Paediatr.* 1964; 53: 79-89.

- * Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1962. Zie ook: Tanner JM. The secular trend towards earlier physical maturation. *Tijdschr. Sociale Geneesk.* 1966; 44: 524-538.

90. * Oppers VM. Analyse van de acceleratie van de menselijke lengtegroei door bepaling van het tijdstip van de groeifasen. Proefschrift Amsterdam, 1963 (promotor A. de Froe).

- * Oppers VM. The secular trend in growth and maturation in the Netherlands. *Tijdschr. Soc. Geneesk.* 1966; 44: 539-548.

In Nederland werden in de vorige eeuw de mannen tweemaal voor de militaire dienst opgeroepen, eenmaal in het 19e of 20e jaar voor de militie en nogmaals in het 25e jaar voor de schutterij. De schutterij heeft bestaan van 1819 tot 1902. Oppers heeft een groot aantal gepaarde waarnemingen kunnen doen van mannen die op deze twee leeftijden gekeurd werden en van wie de lengte beide keren werd gemeten. Uit talrijke beschrijvingen van het onderzoek bij de eerste keuring is gebleken dat vele jongens op hun 19e jaar nog niet of nauwelijks met de puberteitsontwikkeling waren begonnen. In het algemeen bleken de mannen in 1850 na hun 19e jaar nog door te groeien. Een doorgroei van 10 cm was normaal, terwijl 20-30 cm niet zeldzaam was. Oppers berekent de gemiddelde lengte van de volwassen man in 1850 en 1916 als resp. 168 en 174 cm. Inmiddels is in 1994 deze gemiddelde lengte 183 cm (vrouwen 170.5 cm).

91. Van Wieringen JC: Seculaire groeiverschuiving. Lengte en gewicht surveys 1964-1966 in Nederland in historisch perspectief. Proefschrift Leiden 1972 (promotor JH de Haas).
Zie verder: Van Wieringen JC. Secular growth changes. In: Human Growth, Falkner F, Tanner JM eds. Plenum Publ. Corp. 1978; vol 2, 445-473.
92. Van Wieringen JC. Secular growth changes and environment. An analysis of developments in the Netherlands 1850-1978. Coll. Anthropol. 1979; 3: 35-47.
In 1940 was de zuigelingensterfte in het eerste levensjaar in Brabant en Limburg ca 50/1000 levendgeborenen. In Groningen en Friesland was dit ca 30/1000. Het aantal jonge mannen dat bij de keuring voor de militaire dienst in 1940 een lengte van minder dan 170 cm had bedroeg in Brabant en Limburg ruim 40%, in Groningen en Friesland ca 20%.
93. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 1033-1035.
Zie ook: Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. Nature 1973; 243: 95-96.
94. * Amundsen DW, Diers CJ. The age of menarche in classical Greece and Rome. Human Biol. 1969; 41: 125-132.
* Amundsen DW, Diers CJ. The age of menarche in medieval Europe. Human Biol. 1973; 45: 363-369.
Dezelfde auteurs geven ook data over de leeftijd waarop vroeger de menopauze (het beëindigen van de menstruatie) intrad bij de vrouw: ca 50 jaar, weinig verschillend van de huidige menopauze leeftijd. (Amundsen DW, Diers JC. The age of menopause in classical Greece and Europe. Human Biol. 1970; 42: 79-86; Amundsen DW, Diers JC. The age of menopause in Medieval Europe. Human Biol. 1973; 45: 605-612)
95. * Habicht JP, Martorell R et al. Height and weight standards for preschool children. How relevant are ethnic differences in growth potential? Lancet 1974; 1: 611-615.
* Growth of affluent Indian girls during adolescence. Nutrition Foundation of India. Scientific Report 10, 1989.
96. Roede MJ, van Wieringen JC. Growth diagrams 1980. Netherlands third nationwide survey. Tijdschr. Soc. Gezondheidszorg 1985; 63: 1-34 (supplement 1985)
De verschillen bedroegen bij zuigelingen 1-2 mm, bij jongens tot de adolescentie 7-11 mm, bij meisjes voor het 6e jaar 2-3 mm, en daarna (tot de adolescentie) 11-16 mm, tijdens de adolescentie bij jongens 13 mm en bij meisjes 15-17 mm.
Bij het landelijk onderzoek in 1980 waren kinderen in de Noordelijke provincies iets langer dan in de Zuidelijke provincies (zuigelingen ongeveer 1 cm; schoolkinderen en adolescenten ongeveer 2 cm).
97. Jansen W, Hazebroek-Kampschreur AAJM. Kleine kinderen worden groot. Een studie naar lengte, gewicht en puberteitskenmerken van de jeugd in Rotterdam e.o. Gemeentelijke Gezondheidsdienst voor Rotterdam en omstreken. Rapport 94-14 (November 1994).
98. De puberteitsontwikkeling komt op gang door de stimulering van de gonaden (testes en ovarien) vanuit de hersenen (hypothalamus-hypofyse). De vanuit de hypofyse vrijkomende hormonen (FSH, LH) stimuleren de gonaden, die vervolgens de geslachtshormonen (oestrogenen, testosteron) produceren. Deze geven de

typische puberteitskenmerken (zie Drop SLS, Visser HKA. Geslachtsdifferentiatie, groei en puberteit. In: Nederlands leerboek der endocrinologie, Hennemann G ed. Uitg. Bunge Utrecht, 1989, hfdst 14).

Het is uiterst merkwaardig dat hormonaal gezien, het gehele systeem bij de geboorte even actief is als in de puberteitsontwikkeling. De concentraties van LH, FSH, oestrogeen hormoon en testosteron in het bloed van de jonge zuigeling zijn even hoog als bij kinderen in de puberteit. In de loop van het eerste levensjaar wordt het gehele systeem "afgeremd" en wordt weer geactiveerd wanneer de "biologische klok" in de hypothalamus afloopt bij het begin van de puberteitsontwikkeling. Het "aflopen van deze klok" wordt mede bepaald door de snelheid van voorafgaande groei en ontwikkeling (rijping).

Adoptiekinderen uit ontwikkelingslanden zijn bij hun komst in Westerse landen veelal achtergebleven in groei en ontwikkeling. Er volgt dan een proces van snelle inhaalgroei. Bij vele van deze kinderen begint de puberteitsontwikkeling te vroeg zodat de uiteindelijke lengte wordt beperkt. Blijkbaar gaat de inhaalgroei zo snel dat de "hypothalamusklok" te vroeg afloopt.

99. Van Wieringen geeft in zijn proefschrift een uitgebreid literatuuroverzicht, ook van de Nederlandse literatuur in de 2e helft van de vorige eeuw. Hij bespreekt publicaties van o.a. Coronel (1862), van Hengel (1875) en Zeeman (1850 tot 1869) en vermeldt "de sociale bewogenheid, met name in hun mededogen met het lot van de paupers, waarvan het grote aantal een belangrijk kenmerk vormt van de maatschappelijke verhoudingen in Nederland in de 19e eeuw". Slechts zeer geleidelijk zijn de sociaal-economische factoren in de zich industrialiserende landen na het midden der 19e eeuw verbeterd. Bolk schrijft in de jaren 1909-1914 in een aantal zeer bekend geworden artikelen "over de toeneming in lichaamslengte van de Nederlandse bevolking (Bolk L. Over de toeneming in lichaamslengte der mannelijke bevolking in Nederland. Ned. Tijdsch. Geneesk. 1910; 54: 650-666). Het leek alsof het land een ziekte had doorgemaakt, waarvan het zich slechts langzaam herstelde. De sociaal-economische omstandigheden waren in ons land in het midden van de 19e eeuw zeer slecht. In 1876 vond op initiatief van de Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst een onderzoek plaats naar de voedingsgewoonten in ons land. Het vleesgebruik bleek sterk gedaald te zijn, van 12,1 kg per persoon in 1835 tot 4.8 kg in 1867 en 6.5 kg in 1873. Het alcoholmisbruik was onrustbarend toegenomen. Evenals de meeste andere Europese landen verminderde Nederland in 1861 de minimumlengte voor de militaire dienst en verhoogde de dienstplichtige leeftijd van 19 tot 20 jaar. Ernstige epidemieën teisterden ons land: in 1866 breidde een ernstige cholera-epidemie zich van Rotterdam uit over het gehele land; in 1870 was er een pokkenepidemie die meer dan 20.000 doden eiste. Het jaar 1848 was een bijzonder ongunstig jaar: er was in grote gedeelten van ons land ernstige hongersnood door het optreden van de noodlottige aardappelziekte. De zuigelingensterfte bedroeg in ons land in 1875 nog 219 per 1000 levendgeborenen; in 1950 was deze gedaald tot 20 per 1000 levendgeborenen.
100. Zie voor Nederland:
Van Wieringen JC. Secular growth changes and environment. An analysis of developments in the Netherlands 1850-1978. Coll. Anthropol. 1979; 3: 35-47.
Zie voor Duitsland:
Dahlmann N, Petersen K. Influences of environmental conditions during infancy on final body stature. Pediat. Res. 1977; 11: 695-700.
101. Gracey M. Sullivan H. A prospective study of growth and nutrition of Aboriginal children from birth to two years in North-West Australia. In: Child Nutrition in

South East Asia; Visser HKA, Bindels JG eds. Kluwer Publ.; 1990, 107-115.

102. Murray C, Herrnstein RJ. *The Bell Curve. Intelligence and Class Structure in American Life*; The Free Press Publ. 1994.
103. * Lynn R, Hampson S. Secular increases in reasoning and mathematical abilities in Britain. *School Psychology Intern.* 1989; 10: 301-304.
* Lynn R. A nutrition theory of the secular increases in intelligence; positive correlations between height, head size and IQ. *Brit. J. Educ. Psych.* 1989; 59: 372-377.
* Taesdale TW, Owen DR. Continuing secular increases in intelligence and a stable prevalence of high intelligence levels. *Intelligence* 1989; 13: 255-262.
* Emanuelsson I, Svensson A. Changes in intelligence over a quarter of a century. *Scand. J. Educ. Res.* 1990; 34: 171-187.
* Lynn R. Differential rates of secular increase of five major primary abilities. *Soc. Biol.* 1990; 37: 137-141.
* Fuggle PW, Tokar S et al. Rising IQ scores in British children: recent evidence. *J. Child. Psychol. Psychiatry and Allied Disc.* 1992; 33: 1241-1247.
* Lynn R, Pagliari C. The intelligence of American children is still rising. *J. Biosoc. Sc.* 1994; 26: 65-67.
104. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-1081.
105. Barker DJP, Winter PD et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 11: 577-580.
Zie ook:
Osmond C, Barker DJP et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Brit. Med. J.* 1993; 307: 1519-1524.
106. Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Brit. Med. J.* 1987; 295: 83-86.
107. * Fetal and infant origins of adult disease. Barker DJP ed. *Brit. Med. J. Publ., Latimer Plymouth*, 1992.
Er is een uitgebreide introductie en samenvatting van de Engelse kinderarts RJ Robinson.
* Mothers, babies and disease in later life. Barker DJP ed. *BMJ Publ. group, Latimer Plymouth*, 1994.
Zie ook de volgende samenvattende publicaties:
* Barker DJP. Intra-uterine growth retardation and adult disease. *Current Obst. Gynaec.* 1993; 3: 200-206.
* Goldberg GR, Prentice AM. Maternal and fetal determinants of adult diseases. *Nutr. Rev.* 1994; 52: 191-200.
* Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 288-290.
108. The childhood environment and adult disease. Ciba Foundation Symposium 156. Bock GR, Whelan J eds., Wiley Publ. 1991.

109. Wadsworth MEJ, Cripps HA et al. Blood pressure in a national birth cohort, at the age of 36 related to social and family factors, smoking and body mass. *Brit. Med. J.* 1985; 291: 1534-1538.
110. Barker DJP, Osmond C et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Brit. Med. J.* 1989; 298: 564-567.
111. * Barker DJP, Bull AR et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Brit. Med. J.* 1990; 301: 259-262.
* Law CM, de Swiet M et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *Brit. Med. J.* 1993; 306: 24-27.
112. Zie: Mothers, babies and disease in later life. Barker DJP ed. BMJ Publ. Group, Latimer Plymouth, 1994. Hoofdstuk 4: Blood pressure.
113. * Launer LJ, Hofman A, Grobbee DE. Relation between birthweight and blood pressure: longitudinal study of infants and children. *Brit. Med. J.* 1993; 307: 1451-1454.
In deze studie was de bloeddruk hoger bij laag- en hoog geboortegewicht. Dit laatste wordt door Barker et al niet gevonden.
* Levine RS, Hennekens CH, Jesse MJ. Blood pressure in a prospective population based cohort of newborn and infant twins. *Brit. Med. J.* 1994; 308: 298-302.
Geboortegewicht was significant gecorreleerd met de systolische en diastolische bloeddruk bij de geboorte en op de leeftijd van 14 dagen, alsook 1, 3, 6, 9 en 12 maanden. De studie betrof 166 tweelingparen.
114. * Seidman DS, Laor A et al. Birth weight, current body weight and blood pressure in late adolescence. *Brit. Med. J.* 1991; 302: 1235-1237.
In deze studie werd geen verband gevonden tussen bloeddruk op 17-jarige leeftijd en geboortegewicht.
* Morley R, Lister G et al. Size at birth and later blood pressure. *Arch. Dis. Child.* 1994; 70: 536-537.
In deze studie werd geen verband gevonden tussen bloeddruk op de leeftijd van 7.5-8 jaar en geboortegewicht. Het betrof hier te vroeg geboren kinderen, met een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken. Het is niet duidelijk in hoeverre het gaat om kinderen met een groeivertraging ten opzichte van de zwangerschapsduur.
115. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Brit. Med. J.* 1988; 297: 319-328.
116. Hales CN, Barker DJP et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Brit. Med. J.* 1991; 303: 1019-1022.
Een standaard orale glucose belasting werd gegeven. Bij plasma glucose concentraties (2 uur later) van 7.8-11.0 mmol/L werd gesproken van verminderde glucosetolerantie, bij 11.1 mmol/L of meer van diabetes mellitus. De prevalentie van verminderde glucose tolerantie nam toe van 13% bij een geboortegewicht van 3.8-4.3 kg tot 40% bij een geboortegewicht van < 2.5 kg.
117. Phipps K, Barker DJP et al. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993; 36: 225-228.

In deze studie werd een verminderde glucose tolerantie of diabetes mellitus gevonden bij 6% van de onderzochte mannen en vrouwen met een geboortegewicht van 3.4 kg of meer, en bij 27% met een geboortegewicht van 2.5 kg of minder.

118. Van Assche FA, Aerts L. The fetal endocrine pancreas. *Contrib. Gynaecol. Obstet.* 1979; 5: 44-57.
119. Law CM, Gordon GS et al. Thinness at birth and glucose tolerance in seven year old children. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 24-29.
120. Barker DJP, Hales CN et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-67.
Barker et al hebben hun theorie nog verder uitgewerkt. Zij menen dat niet alleen geboortegewicht, maar ook lengte, hoofdomtrek en de verhouding gewicht/lengte³ (de zg ponderal index) bij de geboorte bepalend zijn voor het risico op ziekten op latere leeftijd. Er is een verband tussen hoofdomtrek en ponderal index, en latere insulineresistentie (met type 2 diabetes mellitus) en hart-vaatziekten.
Zie bv:
 - * Barker DJP, Osmond C et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Brit. Med. J.* 1993; 306: 422-426.
 - * Phillips DIW, Barker DJP et al. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150-154.Inmiddels zijn de bevindingen van Barker et al bevestigd in een studie in San Antonio, Texas (Valdez R, Athens MA et al. Birthweight and adult health outcomes in a bi-ethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994; 37: 624-631). Van de mannen en vrouwen in de laagste geboortegewichtsgroep en de hoogste Quetelet-index (kg/m²) had 25% type 2 diabetes, terwijl van de mannen en vrouwen in de hoogste geboortegewichtsgroep en de laagste Quetelet-index geen enkele type 2 diabetes had.
121. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
De "thrifty-phenotype" hypothese verklaart epidemiologische bevindingen beter dan de "thrifty-genotype" hypothese van Neel (1962). (Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am. J. Human Gen.* 1962; 14: 353-362). De snelle veranderingen in prevalentie van diabetes mellitus bij verschillende bevolkingsgroepen zijn immers veel beter door omgevingsfactoren dan door genetische factoren te verklaren.
122. In vroegere tijden was de prevalentie van type 2 diabetes mellitus in deze bevolkingsgroepen zeer gering.
Zie voor de zeer aanzienlijke plotselinge toename van de prevalentie in deze bevolkingsgroepen:
 - * Knowle WC, Bennett PH et al. Diabetes incidence in the Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am. J. Epidemiol.* 1978; 108: 497-504.
 - * Zimmet P, King H et al. The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru: the 1982 survey. *Diabetes Res.* 1984; 1: 13-18.
 - * Cohen MP, Stern E et al. High prevalence of diabetes in young adult Ethiopian immigrants to Israel. *Diabetes* 1988; 37: 824-828.
 - * McKeigue PM, Shaw B, Marmot MG. Relation of central obesity and

insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991; 337: 382-386.

123. Dowse GK, Zimmet PZ et al. Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the "thrifty genotype". *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 1093-1104.
De prevalentie van type 2 diabetes mellitus op het eiland Nauru in de Stille Oceaan blijkt belangrijk te zijn afgenomen. De auteurs menen dat dit samenhangt met een geringere reproductie van patienten lijdende aan diabetes. Dit is echter zeer onwaarschijnlijk. Een zo snelle vermindering kan eigenlijk niet het gevolg zijn van genetische factoren. Veel aannemelijker is de aanzienlijke verbetering van de groei voor en na de geboorte van de generatie geboren na 1945 en nu in de leeftijdsperiode van ca 45 jaar.
124. Mothers, babies and disease in later life. Barker DPJ ed. BMJ Publ. Group, Latimer Plymouth, 1994, hoofdstuk 7: Chronic bronchitis.
125. Barker DJP, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Brit. Med. J.* 1986; 293: 1271-1275.
126. Barker DJP, Godfrey KM et al. Relation of birthweight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airway disease. *Brit. Med. J.* 1991; 303: 671-675.
127. Zie voor een uitgebreide literatuurlijst noot 124.
128. * Chan KN, Noble-Jamieson CM et al. Lung function in children of low birth weight. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 1284-1293.
* Chan KN, Wong YC, Silverman M. Relationship between infant lung mechanics and childhood lung function in children of very low birthweight. *Pediatr. Pulmonol.* 1990; 8: 74-81.
* Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intra-uterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *Brit. Med. J.* 1993; 306: 817-820.
129. Zie noot 124, p. 99-100.
Verder:
* Shaheen SO, Barker DJP et al. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 149: 616-619.
* Gold DR, Tager IB et al. Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989; 140: 877-884.
130. Barker DJP, Osmond C, Golding J. Height and mortality in the counties of England and Wales. *Ann. Hum. Biol.* 1990; 17: 1-6.
131. * Kaplan GA, Salonen JT. Socio-economic conditions in childhood and ischaemic heart disease during middle age. *Brit. Med. J.* 1990; 301: 1121-1123.
* Lynch JW, Kaplan GA et al. Childhood and adult socio-economic status as predictors of mortality in Finland. *Lancet* 1994; 343: 524-527.

132. Eriksson M, Tibblin G, Cnattingius S. Low birthweight and ischaemic heart disease. *Lancet* 1994; 343: 731.
133. Vagero D, Leon D. Ischaemic heart disease and low birth weight: a test of the fetal-origins hypothesis from the Swedish twin registry. *Lancet* 1994; 343: 260-263.
134. * Elford J, Whincup P, Shaper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease - longitudinal and case-control studies. *Int. J. Epidemiol.* 1991; 20: 833-844.
* Elford J, Shaper AG, Whincup P. Early life experience and cardiovascular disease - ecological studies. *J. Epidemiol. Comm. Health* 1992; 46: 1-8.
135. * Ben-Shlomo Y, Smith GD. Depreivation in infancy or in adult life: what is more important for mortality risk? *Lancet* 1991; 337: 530-534.
* Robinson RJ. Is the child father of the man? Controversy about the early origins of cardio-vascular disease. *Brit. Med. J.* 1992; 304: 789-790.
136. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1977; 31: 91-95.
137. Buck C, Simpson H. Infant diarrhoea and subsequent mortality from heart disease and cancer. *J. Epid. Comm. Health* 1982; 36: 27-30.
138. * Bowlby J. Maternal care and mental health. WHO Monograph Series no. 2, 1951, Geneva.
* Spitz RA. The psychogenic diseases in infancy. *Psycho-analytic study of the child* 1951; 6: 255-275.
* Erikson E. *Childhood and Society*. Norton Comp. New York 1965 (Nederlandse vertaling: *Het kind en de samenleving* 1967; Aula, Antwerpen).
De Engelse kinderpsychiater Rutter heeft veel over de problematiek gepubliceerd. Zie o.a.:
* Rutter M. Maternal deprivation 1972-1978: new findings, new concepts, new approaches. *Child Developm.* 1979; 50: 283-305.
* Rutter M. Childhood experiences and adult psychosocial functioning. In: *The childhood environment and adult disease*. Bock R, Whelan J eds., Wiley and Sons, 1991; 189-200.
139. Ik heb hierover gesproken tijdens het afscheidssymposium van Prof. Sanders-Woudstra in 1986. (Visser HKA. De eerste levensjaren zijn een "kritische periode" in de groei en ontwikkeling van het kind. In: *Over kinderen gesproken*, Berden G, Verhulst FC, de Witte HFJ red., van Gorcum, 1987).
140. Uit: *My heart leaps up*, William Wordsworth 1770-1850.
141. Het volgende citaat kan dit toelichten:
"The policy implications seem clear. The first few years of life are critical in shaping physical and mental development. To allow the malnutrition-infection complex and unstimulating environments to depress human development leads to reduced human capital and to the perpetuation of poverty. Therefore, conscientious governments seeking to accelerate economic development should consider investing heavily in the promotion of optimal growth and development in childhood".
(Martorell R, Rivera J et al. Long term consequences of growth retardation during early childhood. In: Hernandez M, Argente J eds. *Human growth: Basic and*

clinical aspects. Elsevier Science Publ., 1992; p. 149).

142. Grantham-McGregor SM, Powell CA et al. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican Study. *Lancet* 1991; 338: 1-5.
143. Lozoff B, Brittenham GM et al. Iron deficiency anaemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-995.